

Aus der Abteilung für Nephrologie der Klinik für Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät Rostock

Optimierung der Hämodialyse durch den Einsatz von Fuzzy-Logik zur Vermeidung symptomatischer Blutdruckabfälle

Habilitationsschrift
zur
Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae habilitatus (Dr. med. habil.)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Dr. med. Heiko Hickstein, geboren am 24.03.1962 in Ribnitz-Damgarten
aus 18198 Kritzmow, Satower Str. 78 b

Rostock, im Dezember 2006

urn:nbn:de:gbv:28-diss2010-0029-1

Gutachter

Herr Prof. Dr. med. Dieter Haffner

Universitätsklinikum Rostock

Geschäftsführender Direktor der

Universitäts-Kinder- und Jugendklinik

Ernst-Heydemann-Str. 8

18057 Rostock

Herr Prof. Dr. med. Bernd.Osten

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Emeritus der Universitätsklinik und Poliklinik

für Innere Medizin II

Ernst-Grube-Str. 40

06120 Halle (Saale)

Herr Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Leiter Interdisziplinäre Operative Intensivstation

Moorenstr. 5

40225 Düsseldorf

Tag der Verteidigung: 28.September 2009

Inhaltsverzeichnis

Abbildungen und Tabellen	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	8
2 Zielstellung	14
3 Patienten und Methoden	16
3.1 Definition symptomatischer Blutdruckabfall	16
3.2 Patienten	17
3.3 Aufbau und Arbeitsweise des Fuzzy-Controllers	19
3.3.1 Fuzzifizierung	20
3.3.2 Inferenz und Defuzzifizierung	21
3.4 Untersuchungsabschnitte	22
3.4.1 Bestimmung des erforderlichen Messintervalls für den Blutdruck	22
3.4.2 Fuzzy-Controller geregelte Infusion	22
3.4.3 Fuzzy-Controller-Regelung und Blutvolumenänderungen	23
3.4.3.1 Beschreibung der Systeme zur Bestimmung des Blutvolumens	23
3.4.3.2 Änderungen des Blutvolumens in Relation zum Blutdruck	24
3.4.4 Fuzzy-Controller geregelte Ultrafiltration	25
3.4.5 Simultane Fuzzy-Controller geregelte Ultrafiltration und Infusion	26
3.4.6 Änderungen der Dialysat-Leitfähigkeit und der Ultrafiltration	26
3.4.6.1 Protokoll A: festprogrammierte Änderung der Leitfähigkeit	29
3.4.6.2 Protokoll B: stufenweise Änderung der Leitfähigkeit	30
3.4.6.3 Protokoll C: simultane Fuzzy-Controller geregelte UF + LF	31
3.4.7 Statistik	31
4 Resultate	33
4.1 Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle vor Beginn der FC-Regelung	33
4.2 HD mit Fuzzy-Controller geregelter Infusion	34
4.3 HD mit Blutvolumen-Messung	38

4.4	Blutvolumen- bzw. Blutdruckverlauf vor einem symptomatischen Ereignis	40
4.5	HD mit Fuzzy-Controller geregelter Ultrafiltration	44
4.6	Simultane Fuzzy-Controller geregelte Ultrafiltration und Infusion	49
4.7	HD mit Fuzzy-Controller geregelter Leitfähigkeitsänderung	51
4.7.1	Protokoll A: festprogrammierte Änderung der Leitfähigkeit	54
4.7.2	Protokoll B: stufenweise Änderung der Leitfähigkeit	55
4.7.3	Protokoll C: simultane Fuzzy-Controller geregelte UF + LF	56
5	Diskussion	60
5.1	Rolle des Natrium	62
5.2	HD mit Fuzzy-Controller geregelter Infusion versus Placebo	70
5.3	HD mit Blutvolumen-Messung	72
5.4	HD mit Fuzzy-Controller geregelter Ultrafiltration	78
5.5	HD mit simultaner FC geregelter UF + Infusion	83
5.6	HD mit Fuzzy-Controller geregelter UF + LF	84
5.7	Probleme und Nachteile der Fuzzy-Controller Regelung	89
6	Zusammenfassung	90
7	Literaturverzeichnis	97
Anhang		110

Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1	Name, Alter und renale Grundkrankheit der untersuchten Patienten	18
Bild 1	schematischer Aufbau eines Fuzzy-Regelkreises	20
Bild 2	Sets der linguistischen Variablen relativer Blutdruckabfall	21
Bild 3	Adaptive Regelbasis (Auszug) für FC geregelte Dialysat-Leitfähigkeit	27
Bild 4	Dialysat-Leitfähigkeitsprofil, Protokoll A	29
Bild 5	Dialysat-Leitfähigkeitsprofil, Protokoll B	30
Bild 6	prozentualer Anteil der Zeitintervalle vor symptomatischen Blutdruckabfällen	33
Bild 7	Beispiel einer HD mit FC geregelter Infusion	35
Bild 8	Beispiel einer HD mit FC geregelter Infusion bei geringeren Blutdruckabfällen	36
Tabelle 2	prozentualer Anteil hypotensiver Episoden	37
Bild 9	Vergleich der Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks	38
Bild 10	lineare Korrelation und Regression zwischen Blutvolumen und Blutdruck	40
Bild 11	lineare Korrelation und Regression zwischen relativer Abnahme des Blutvolumens und des Blutdrucks	41
Tabelle 3	prozentuale Änderungen des Blutvolumens bzw. systolischen Blutdrucks	42
Bild 12	Hämatokrit im Dialyseverlauf	43
Bild 13	Häufigkeitsverteilung der Anzahl symptomatischer Blutdruckabfälle	45
Bild 14	typischer Verlauf einer Dialysebehandlung mit maximaler UFR 200 %	46
Bild 15	Blutdrucktrend zum Dialyseende in Abhängigkeit von der maximalen UF-Rate	47
Bild 16	Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle bei FC geregelter UF im Vergleich mit Placebo	48
Bild 17	Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle bei FC geregelter UF bzw. FC geregelter 20%iger NaCl-Infusion	49
Bild 18	Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle bei simultaner FC geregelter UF + 20%iger NaCl-Infusion	51

Bild 19	Regression zwischen Dialysat-Leitfähigkeit und Dialysat-Natrium-Konzentration	53
Bild 20	Natrium vor, während und nach Dialyse bei Standard HD und modifizierter Leitfähigkeit	54
Tabelle 4	Veränderungen des Serumnatrium und des Gewichtsverlaufes mit und ohne Modifikation der Dialysat-Leitfähigkeit	56
Bild 21	Beispiel einer Behandlung mit simultaner FC-Regelung der UF-Rate und der Dialysat-Leitfähigkeit	57
Bild 22	Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle bei simultaner FC geregelter UF + Dialysat-LF	58

Abkürzungsverzeichnis

AMP	Adenosinmonophosphat
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ADH	Antidiuretisches Hormon
BV	Blutvolumen
Diab. mell.	Diabetes mellitus
EF	Ejektions-Fraktion
EZV	Extrazellulärvolumen
FC	Fuzzy-Controller
GN	Glomerulonephritis
HD	Hämodialyse
HF	Hämofiltration
HDF	Hämodiafiltration
iD	im Dialysat
IDGZ	interdialytische Gewichtszunahme
IR	Infusionsrate
iS	im Serum
iv	intravenös
IZV	Intrazellulärvolumen
K ⁺	Kaliumion
KGW	Körpergewicht
KHK	koronare Herz-Krankheit
LF	Leitfähigkeit
MAP	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)
Min	Minimum
Max	Maximum
mS/cm	milli-Siemens/cm (elektrische Leitfähigkeit einer Lösung)
Na ⁺	Natriumion
n.s.	nicht signifikant
NaCl	Kochsalz
OG	Optimalgewicht bzw. synonym Sollgewicht oder Trockengewicht
PN	Pyelonephritis

PV	Plasmavolumen
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SE	symptomatisches Ereigniss
UF	Ultrafiltration
UFR	Ultrafiltrationsrate

1 Einleitung

„Die Entwicklung der Hämodialyse führte zu einem Wandel des Nierenversagens von einer fatalen zu einer behandelbaren Erkrankung, die das Leben von Millionen von Patienten verlängert....“ Dieses Zitat der Festrede anlässlich der Verleihung des Albert Lasker Award für klinisch medizinische Forschung 2002 zu Ehren von Willem J. Kolff und Belding H. Scribner unterstreicht die Bedeutung der Pionierarbeit der Geehrten bei der Entwicklung der Nierenersatztherapie (84).

In den letzten Jahrzehnten haben Entwicklungen im Bereich der eingesetzten Materialien, technischen Geräte und Behandlungsformen zu einer ständigen Verbesserung der Sicherheit für die Patienten und der Qualität der Behandlung geführt. Das Ideal der extrakorporalen Nierenersatztherapie, den Ersatz des ausgefallenen Organs Niere mit:

voller Rehabilitation des Patienten

bei minimaler finanzieller Belastung für die Sozialgemeinschaft zu erreichen, ist nach wie vor nicht realisiert und wird es auch für unabsehbare Zeit bleiben.

Solange die Tierwelt das sie umgebende Wasser nicht verließ, war die *renale Funktion* aufgrund des relativ konstanten, sich in seiner Zusammensetzung kaum ändernden Milieus des umgebenden Ozeans ziemlich primitiv. Mit dem Übergang auf das Land kam es zu einschneidenden evolutionären Veränderungen der Niere. Homer Smith wies 1953 in seiner Monographie „From fish to philosopher, the story of our internal environment“ auf die Bedeutung der Evolution der Niere als entscheidenden Meilenstein auf dem Weg zur Entwicklung des Menschen hin: „...we are what our kidneys have allowed us to become...“ (153).

Cannon definierte 1932 in seinem Buch „The wisdom of the body“ den Begriff der Homöostase (24) - die komplexe Integration aller Organsysteme zur Erhaltung eines „steady state“. Dazu gehört nicht nur die Regulierung der Ein- und Ausfuhr eines Lebewesens. Die körpereigenen Nieren sind unter physiologischen Bedingungen in der Lage eine Homöostase des „inneren Milieus“ bestehend aus Volumenhaushalt, Salzzusammensetzung, Blut-ph usw. zu erhalten. Neurohumorale, rückgekoppelte Regelmechanismen kompensieren Veränderungen dieses Milieus ununterbrochen ein Leben lang. Diese Regelkreise nennt man Biofeedback (121).

Um auch unter extremen Lebensbedingungen (z.B. Wüste) existieren zu können, muss die Niere den Salz- und Wasserbedarf den Anforderungen des Organismus anpassen können. Einige Säugetiere haben im Laufe der Evolution Nieren entwickelt, die eine Aufkonzentrierung des Harnes auf mehr als das 30fache ermöglichen. Die menschliche Niere z.B. kann mit Hilfe des Gegenstromprinzips eine ca. vierfache Konzentrierung des Urins (bis zu 1200 mosmol/l) bewirken (50). Dazu bedarf es der Integration aller Organsysteme mit Hilfe eines komplexen Kommunikationssystems.

Osmorezeptoren messen den Istzustand des Salz- und Wassergehaltes, melden diesen an das Gehirn, wo ein Soll-Ist-Abgleich stattfindet. Wasserentzug oder Salzbeladung erzeugen Durst, entsprechende Signale führen zur ADH-Sekretion mit Erhöhung der Wasserrückresorption und/oder Flüssigkeitsaufnahme mit der Folge der Korrektur der primären Auslenkung des Systems. Da diese Regelsysteme permanent arbeiten, treten unter physiologischen Bedingungen nur geringe Abweichungen von den Sollwerten auf.

Dagegen kann eine konventionelle Nierenersatztherapie wie die Hämodialyse, die in der Regel *dreimal pro Woche für 3 bis 5 Stunden* mit *fixierten* Ultrafiltrationsraten unter Nutzung von *konstanten* Dialysatzusammensetzungen *unabhängig* von der aktuellen Situation des Patienten stattfindet, nur der im wahrsten Sinne des Wortes verwandte Begriff „Ersatz“ sein.

Diesen Ersatz aber so physiologisch wie möglich zu gestalten, natürliche Prozesse zu erkennen und unter Einsatz moderner Geräte- und Computertechnik nachzuvollziehen, war der Ansporn auch für die vorgelegten Untersuchungen.

Die Hämodialyse ist ein extrakorporales Behandlungsverfahren unter Einsatz medizinisch technischer Geräte und Produkte. Die Überwachung des Dialysegerätes und des Patienten während der Behandlung ist unabdingbare Voraussetzung für eine ordnungsgemäße Durchführung derselben. Während am Gerät selbst z.B. ständig u.a. die Leitfähigkeit, die Dialysattemperatur und verschiedene Drücke kontrolliert werden, wird der Patient neben klinischen Symptomen vor allem hinsichtlich seines Blutdruck- und Pulsverlaufes überwacht. Laborwerte in mehr oder weniger häufigeren Abständen ergänzen das Monitoring.

Allerdings unterliegt der Patient schon während der singulären Dialyse physiologischen Veränderungen, sodass die zu Beginn der Behandlung festgelegten

Parameter nicht mehr adäquat den Zustand einige Stunden später widerspiegeln. Dies ist die Rationale für den Einsatz von feedbackgesteuerten Regelsystemen, die Veränderungen erkennen und entsprechend vorgegebener Regeln die Behandlung auf die neue klinische Situation anpassen.

In der Praxis können während der Hämodialyse verschiedene symptomatische Ereignisse auftreten, wie plötzliche Hypotonie, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Bewusstseinsstörungen u.a. Eine Kreislaufkontrolle ergibt dann häufig einen niedrigen systolischen Blutdruck (< 90 mmHg absolut oder Abfall um 20-30 % gegenüber dem Ausgangswert bei niedrigeren Basiswerten). Das Dialysepersonal ergreift blutdruckstabilisierende Maßnahmen, wie Trendelenburg-Lagerung, Pausieren der eingestellten Ultrafiltration, iv Gabe stabilisierender Kurzinfusionen, Absenken der Dialysattemperatur u.a..

Da der Blutdruckabfall die häufigste Dialysekomplikation ist, wird diesem Parameter eine zentrale Rolle zufallen.

In der täglichen Routine sind bei manueller Blutdruckkontrolle Messabstände kleiner 30 Minuten kaum realisierbar, da das Personal viele andere Aufgaben zu erledigen hat. Außerdem sollte bedacht werden, dass die subjektive Verkürzung der Dialysezeit durch Schlafen des Patienten während der Behandlung durch wiederholtes Anlegen der Blutdruckmanschette ausbliebe und den Patientenkomfort beeinträchtigen würde. Selbst wenn dieser Parameter halbstündlich kontrolliert wird, kann es je nach aktueller Situation in der verbleibenden Zeitspanne zu interventionspflichtigen Kreislaufreaktionen kommen, wie auch anhand eigener Untersuchungen nachgewiesen werden konnte.

Da liegt es nahe, die Überwachung von Puls und Blutdruck zu automatisieren. So können Abweichungen von den Normalwerten rechtzeitig erkannt werden, um Korrekturen während der Dialysebehandlung vornehmen zu können. Dieses ist aber unter Umständen sehr personal- und zeitintensiv.

Durch die Einbeziehung „künstlicher Intelligenz“ kann der Regelkreis zwischen Mensch und Maschine geschlossen werden. Der patientenbezogene Parameter (z.B. der Blutdruck, gemessen mittels entsprechender Geräte), beeinflusst direkt und automatisch die Behandlungsparameter in der Dialysemaschine wie z.B. Ultrafiltrationsrate oder Dialysatzusammensetzung. Über diese Biofeedback-Regelkreise steuert der Zustand des Patienten direkt das HD-Gerät und damit die Behandlung.

Allerdings ist der menschliche Organismus in seiner Komplexität nicht ausschließlich mit deterministischem Wissen systematisierbar, objektivierbar und quantifizierbar.

Darin liegt das Hauptproblem herkömmlicher Regelsysteme, denn ein weiteres Kriterium medizinischer Entscheidungsprozesse besteht aus dem Einfluss von eigenen Erfahrungen und Erlebnissen sowie dem vermittelten Wissensschatz von Experten. Die endgültige Entscheidung über eine zu ergreifende diagnostische oder therapeutische Maßnahme besteht aus der Synthese der einzelnen Entscheidungsfelder. Begriffe wie „ärztliche Kunst“ oder „ärztliche Intuition“ können als Synonyme dieses Sachverhaltes betrachtet werden.

Konventionelle Regler können nur deterministisches Wissen verarbeiten. Ihre Effektivität ist begrenzt und ihre Flexibilität eingeschränkt. Außerdem benötigten sie z.B. für die Steuerung einer extrakorporalen Zirkulation Aussagen über interstitielle und intrazelluläre Na^+ - und Flüssigkeitsverhältnisse – in vivo schwer zu ermittelnde Daten, die von vielen, oft wechselnden inneren und äußeren Faktoren beeinflusst werden. Diese Modelle wären somit sehr komplex, benötigten viele Annahmen und Festlegungen und wären deshalb praktisch kaum anwendbar.

Eine Lösung dieses Problems stellen Regelalgorithmen dar, die den probabilistischen (unscharfen) Wissensanteil einbeziehen.

Es gibt eine Menge empirischen medizinischen Wissens des Dialysepersonals, wie auf Blutdruckabfälle zu reagieren ist. Fuzzy Logik erlaubt eine „Übersetzung“ dieser empirischen Erfahrungen in gut definierte, angemessene Steueraktionen an der Dialysemaschine mit dem Ziel, den Blutdruck wieder zu stabilisieren. Die Pflegekräfte werden von monotonen, wiederholten Mess- und Regelaufgaben entlastet und können sich anderen Aufgaben zuwenden. Auch aufgrund seiner Struktur erreicht der Fuzzy-Controller so eine hohe Leistungs- / Kosten-Ratio (105).

Hypotensive Episoden während der Dialyse stellen auch heute noch das Hauptproblem der Behandlung dar und treten in 10-20 % der Therapien auf. Trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten scheint ihre Prävalenz aufgrund der demografischen Entwicklung mit der Zunahme älterer, multimorbider Patienten mit einem hohen Anteil an Diabetikern und koronarkranker Patienten noch zuzunehmen.

Eine Vielzahl therapeutischer Ansätze sind in den letzten Jahrzehnten unternommen worden, um die Blutdruckabfälle bei der Dialyse zu reduzieren. So war es Mitte der 80er-Jahre der Wechsel von der Acetat- zur Bikarbonatdialyse, der die acetatinduzierten Blutdruckabfälle eliminierte (92). Später erfolgte die Einführung von

Natrium- und Ultrafiltrationsprofilen (83,108,113), der gezielte Einsatz niedriger temperierten Dialysates (89,90,109) oder die Anwendung der acetatfreien Biofiltration (102). Diese Verfahren können aber nie die konkrete Situation des individuellen Patienten zu einem aktuellen Zeitpunkt berücksichtigen, da sie keine Biofeedback geregelten Systeme sind. Deshalb wirken sie zwar nachweisbar positiv hinsichtlich der Blutdruckstabilisierung im Allgemeinen, können jedoch nicht die momentane Situation des Patienten während der Dialysesitzung berücksichtigen.

Ein Hauptgrund der Hypotonie liegt in der Diskrepanz zwischen Ultrafiltration zur Erreichung des Optimalgewichtes (OG) auf der einen und der erreichbaren Refilling-Rate und kardiovaskulären Antwort auf der anderen Seite.

Ultrafiltration erzeugt eine Abnahme des Blutvolumens – dieses fällt aber nicht so stark ab, wie es anhand der durchschnittlich filtrierte Flüssigkeitsmenge während einer HD zu erwarten wäre. Ursache dafür ist ein Flüssigkeitseinstrom aus dem interstitiellen in den intravasalen Raum getrieben durch den onkotischen Druckanstieg intravasal. Dieses Phänomen nennt man „Refilling“. Bei einem Teil der Patienten reicht dieses „Wiederauffüllen“ des Gefäßes in Abhängigkeit von den notwendigen Ultrafiltrationsraten nicht aus und bei unzureichender oder überlasteter kardiovaskulärer Kompensation kommt es zum kritischen Blutdruckabfall.

Da die notwendige Ultrafiltrationsrate ein vor jeder einzelnen Dialyse festzulegender Parameter ist, besitzt die korrekte Definition des Optimalgewichtes (synonym verwandt werden die Begriffe Sollgewicht bzw. Trockengewicht), die ja letztlich diese Rate bestimmt, für eine komfortable Behandlung eine herausragende Bedeutung.

Definitionsgemäß sollte dieses Gewicht am Ende der Dialyse erreicht sein und der Patient keine Symptome der Hyper- oder Hypohydration aufweisen. Das Extrazellulärvolumen sollte mit dem der gesunden Population vergleichbar sein (80).

Die Bestimmung des Sollgewichtes erfolgt mittels klinischer und anamnestischer Parameter wie z.B. Vorhandensein von Ödemen, die Angabe von Dyspnoe oder Orthopnoe als Zeichen einer Überwässerung oder Klagen über Durstgefühl oder Schwäche nach Dialyse, das Auftreten von Blutdruckabfällen, Muskelkrämpfen u.a. während der Behandlung als klinische Hinweiszeichen einer zu scharfen Ultrafiltration bei zu tief angesetztem Sollgewicht.

Messergebnisse wie z.B. ein Röntgen-Thorax, Bioimpedanz-Werte, sonografische Bestimmung des Vena cava Durchmessers oder aktuell ermittelter Blutdruck können hilfreich bei der Entscheidungsfindung sein.

Allerdings erschweren die unregelmäßige und ungleichmäßige Salz- und Flüssigkeitsaufnahme der Patienten über die Nahrung, Phasen unterschiedlichen Appetites und Durstes, wie sie auch bei Gesunden vorkommen, die Festlegung konstanter Therapieziele.

Die Definition des aktuellen Sollgewichtes ist somit die tägliche Herausforderung des Dialysearztes unter Einbeziehung seiner Erfahrung und seines Fachwissens.

Bei instabilen Patienten wird die Ultrafiltrationsrate aus Angst vor hypotonie-assoziierten Ereignissen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Benommenheit, Schwäche, Schwitzen aber oft zu niedrig eingestellt. Daraus resultiert eine nicht korrigierte Hyperhydratation mit all ihren Konsequenzen.

Deshalb sind Kontrollsysteme wünschenswert, die Änderungen des Blutvolumen oder des Blutdrucks kontinuierlich messen und eine automatische Anpassung der Ultrafiltration ermöglichen (34). Diese Feedback-Regelung ist aber aufgrund ihrer Komplexität nicht ausschließlich mit deterministischem Wissen erfassbar. Herkömmliche Regelsysteme können den probabilistischen Wissensanteil nicht einbeziehen oder wären zu komplex und aufwendig. Deshalb erscheint die Biofeedback-Fuzzy-Controller geregelte Hämodialyse ein möglicher Weg einer Behandlungsoptimierung zu sein.

2 Zielstellung

Ziel der Untersuchungen war die Schaffung einer neuen Generation von Regelsystemen, die mittels einer geräteinternen Entscheidungslogik on line eine automatische Therapieoptimierung ermöglicht. Wissenschaftliche Grundlage ist die Einbeziehung künstlicher Intelligenz in Form der Fuzzy-Logik in die Regelung von Dialysegeräten zur Steuerung einer optimalen Therapie. Das wissenschaftliche Grundkonzept wurde an der Technischen Universität Dresden von Professor O. Röher erarbeitet und erstmalig 1991 international vorgestellt (123). Zur Erfassung der unscharfen medizinischen Entscheidungsmerkmale wird die klassische zweiwertige Logik durch eine unendlichwertige Logik (Fuzzy-Logik) ersetzt. Diese berücksichtigt die Komplexität medizinischer Entscheidungsprozesse, die durch objektive (scharfe) und subjektive (unscharfe) Entscheidungsmerkmale gekennzeichnet sind. Mit dieser neuen Qualität wissenschaftlicher Geräte können die Beschränkungen einfacher Regler, die nur die Erfassung, Verarbeitung und Steuerung deterministischer (scharfer) Werte und Prozesse gestatten, überwunden werden. Es entsteht eine neue Qualität der individuellen Adaptation von therapeutischen Maßnahmen an die Bedürfnisse des Patienten. Die universelle Anwendbarkeit dieser Steuerung wird dadurch gewährleistet, dass die Fuzzifizierung der medizinischen Entscheidungskriterien auf der Basis der deduktiven Logik erfolgt. Das bedeutet die Interpretation einzelner Messwerte mit Hilfe logischer Regeln aus allgemeinen Aussagen.

Als medizinischer Erstanwendungsfall wurde die Optimierung der Hämodialyse bei hypotoniegefährdeten Patienten ausgewählt, da hierfür umfangreiche klinische Erfahrungen vorliegen und eine hohe Relevanz besteht.

Hypotensive Episoden während der Dialyse stellen auch heute noch das Hauptproblem der Behandlung dar (20,32,55,56) und treten in 10-20 % der Dialysen auf. Bei ca. 53.000 HD-Patienten in Deutschland (49) ergibt sich daraus eine immense Zahl von ca. 1.660.000 hypotonen Ereignissen pro Jahr. Diese sind nicht alle symptomatisch, können aber bei zu späten oder inadäquaten Reaktionen des behandelnden Personals zu Beeinträchtigungen der Patienten führen. Neben bekannten klinischen Interventionen wie Schocklagerung, Injektion und Infusion osmotisch wirksamer Substanzen, Pausieren der Ultrafiltration, Modifikationen der

Dialysatzzusammensetzung und –temperatur u.a. gibt es langjährige Erfahrungen mit festprogrammierten Natrium- und/oder Ultrafiltrationsprofilen. Diese haben gezeigt, dass nicht alle Patienten von solchen Behandlungsoptionen profitieren, da diese Open-Loop-Systeme den großen Nachteil haben, dass eine Rückinformation über die aktuelle Dialysesituation und den aktuellen Kreislaufzustand des Patienten fehlt. Durch die Integration des Fuzzy-Controllers und eines automatischen Blutdruckmonitors entstand zwischen dem Dialysegerät und dem Patienten ein komplettes Closed-Loop-System für die Biofeedback-Regulation der Behandlung.

Aufgrund ihrer Struktur ermöglicht diese Steuerung intelligente Entscheidungen bei der Therapieführung ohne ständige direkte Einflussnahme durch das Fachpersonal. Sie wurde auf ihre Anwendbarkeit bei der automatischen Injektion von Infusionslösungen, der Steuerung der UF-Rate und/oder der Leitfähigkeit der Dialysatlösung geprüft.

3 Patienten und Methoden

Fuzzy Logik wurde weltweit erstmals zur Therapieoptimierung der Hämodialyse eingesetzt. Erkenntnisse und Ergebnisse durchgeführter Behandlungen flossen in die Planung nachfolgender Versuchsserien ein.

Zuallererst musste definiert werden, bei welchem systolischen Blutdruck die Fuzzy-Controller-Regelung aktiviert werden sollte.

3.1 Definition symptomatischer Blutdruckabfall

Für den Begriff „symptomatische Hypotonie“ bei Dialysepatienten existiert in der Literatur leider keine einheitliche Definition. Einige Autoren bezeichnen einen Abfall des systolischen Blutdrucks um 25-30 mmHg gegenüber dem Ausgangswert als „kritischen Blutdruckabfall“ (25,71) oder geben einen prozentualen Abfall von 10-20 % gegenüber dem Ausgangswert als problematisch an (130,135). Da Dialysepatienten oft hypertone Blutdruckwerte vor Behandlung haben, überlagert diese Definition auch „gewünschte“ Effekte einer Blutdrucksenkung durch die Behandlung.

Andere Gruppen machen auch Angaben zu Absolutwerten von 85, 90 oder 100 mmHg systolisch (25,108,130,136). Hier wiederum muss bedacht werden, dass einige Dialysepatienten bei völligem Wohlbefinden systolische Blutdruckwerte haben, die unterhalb von 80 mmHg liegen.

Oft wird auch eine Verknüpfung bestimmter Blutdruckwerte mit den typischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Wadenkrämpfen usw. oder der Notwendigkeit der Einleitung entsprechender therapeutischer Maßnahmen wie Trendelenburg-Lagerung, Aussetzen der Ultrafiltration, Infusionen von osmotisch/onkotisch wirksamen Substanzen usw. als „symptomatischer Blutdruckabfall“ bezeichnet (11,25,108,130,135,136).

Für unsere Untersuchungen entschlossen wir uns zu folgendem Vorgehen:

Vor Beginn der Dialyse wurde ein sogenanntes “systolic low limit” definiert, ein systolischer Blutdruck, individuell festgelegt für jeden einzelnen Patienten, der möglichst nicht unterschritten werden sollte.

Der Beginn der Fuzzy-Controller-Regelung erfolgte ab Erreichen des „set point“, der 25 % über dem „systolic low limit“ lag.

Fiel unter der Behandlung der aktuell gemessene systolische Wert in den Bereich unterhalb dieses „set point“, wurde die Fuzzy-Controller-Regelung aktiviert und eine feedback gesteuerte Reaktion (Infusion mit adaptierter Infusionsrate, Modifikation der Ultrafiltrationsrate und/oder der Dialysat-Leitfähigkeit) gestartet. Die maximale Regelantwort wurde dann am „systolic low limit“ ausgelöst.

3.2 Patienten

Untersucht wurden die Dialyseverläufe von Patienten die sich alle im chronischen HD-Programm befanden, d.h. die bisher schon länger als 6 Monate behandelt wurden. Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre (Min. 33 Jahre, Max. 82 Jahre) Es handelte sich zu über 50 % (58,3 %) um Patienten mit einer diabetischen Nephropathie als renale Grundkrankheit. Es wurden solche Patienten berücksichtigt, die bei vorhergehenden Dialysen wiederholt symptomatische Blutdruckabfälle erlitten hatten. Die Dialysebehandlungen waren für 3-5 Stunden vorgesehen. Die Patienten unterlagen keinen über das übliche Maß hinausgehenden Restriktionen hinsichtlich der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme während der Dialyse. Einige Patienten nahmen an mehreren Versuchsserien teil.

Eine Übersicht stellt die folgende Tabelle dar:

Tabelle 1 Name, Alter und renale Grundkrankheit der untersuchten Patienten

Name	Alter	Grundkrankheit	Name	Alter	Grundkrankheit
B.G.	67	Analgetika-Nephropathie	L.I.	73	chronische GN
B.H.	70	Diab. mell. I	L.A.	71	Diab. mell. IIb
B.I.	61	unklar	L.U.	45	Diab. mell. I
C.E.	59	PN	M.W.	81	unklar
D.E.	69	Diab. mell. IIb	M.W.	65	Diab mell. IIb
D.I.	57	Diab. mell. IIb	M.I.	44	chronische GN
E.I.	48	chronische GN	N.E.	65	Diab. mell. IIa
F.S.	61	Diab. mell. IIa	N.M.	80	Diab. mell. IIb
F.S.	33	Diab. mell. IIb	O.A.	82	Diab. mell. IIb
F.A.	56	Diab. mell. IIb	P.I.	73	Diab. mell. IIb
F.D.	60	unklar	P.D.	36	chronische GN
F.W.	62	Diab. mell. IIb	P.M.	36	unklar
G.H.	80	Diab. mell. IIb	R.W.	81	Diab. mell. I
G.H.	44	chronische. GN	R.I.	76	Hydronephrose
H.M.	61	Diab. mell. IIa	S,H.	72	Diab mell. IIa
H.H.	68	unklar	S.A.	56	Diab. mell I
H.K.	49	Diab. mell. I	S.E.	68	PN
H.G.	65	chronische GN	S.E.	75	Zystennieren
H.I.	63	Diab. mell. IIb	V.H.	64	unklar
J.E.	61	Diab. mell. IIb	V.H.	61	Diab. mell. IIb
K.I.	73	Diab. mell. IIb	V.E.	72	Diab. mell. IIb
K.H.	81	Diab. mell. IIa	W.I.	65	Schrumpfnieren
K.W.	79	Diab. mell. IIb	W.H.	81	Plasmozytom
K.S.	55	PN	Z.G.	58	Diab. mell. I

Die beobachteten, für einen Blutdruckabfall typischen symptomatischen Ereignisse wurden durch die Dialyseschwester im Behandlungsprotokoll dokumentiert, parallel erfolgte eine verbale Eingabe über die Computertastatur des Fuzzy-Arbeitsplatzes.

Dieser Arbeitsplatz bestand aus einem Fuzzy-Controller, dessen Arbeitsweise unter 3.3 beschrieben ist. Die gemessenen Blutdruckwerte wurden neben anderen unscharfen Eingangssignalen in der Inferenzmaschine des Fuzzy-Controllers ausgewertet und die sich hieraus ergebenden Ausgangssignale steuerten dann die Infusionsrate einer blutdruckstabilisierenden Kochsalzlösung, die Leitfähigkeit des Dialysates oder die UF-Rate an der Dialysemaschine.

Das einzustellende UF-Volumen wurde kalkuliert als Differenz des Gewichtes der Patienten vor Dialyse zum Optimalgewicht.

Die Festlegung dieses Optimalgewichtes erfolgte aufgrund klinischer Symptome der Patienten und der Erfahrung der behandelnden Nephrologen unter Berücksichtigung der alle 3 Monate erhobenen Röntgen-Thorax-Befunde, abdomineller Sonographie-Untersuchungen mit Beurteilung des Vena cava Durchmessers sowie gelegentlicher Bioimpedanz-Messungen.

Veränderungen des Blutvolumens wurden durch die Bestimmung der prozentualen Änderung der Hämokonzentration gegenüber dem Ausgangswert zu Dialysebeginn ermittelt.

3.3 Aufbau und Arbeitsweise des Fuzzy-Controllers

Fuzzy-Controller sind seit den 90er-Jahren vor allem im asiatischen Raum im praktischen Einsatz. So fährt die U-Bahn in Sendai (Japan) seit 1987 vollautomatisch mit Fuzzy-Regelung. Die Züge beschleunigen und bremsen so sanft, dass sich stehende Fahrgäste nicht einmal festzuhalten brauchen. Diese Idee ist natürlich auch für die Medizin faszinierend – Dialysegeräte, die ungünstige Entwicklungen während der Behandlung des Patienten im Voraus “erahnen” und sanft und frühzeitig gegensteuern.

Der Begriff “Fuzzy” kommt aus dem Englischen und bedeutet “unscharf”, “ungenau” oder “verschwommen”. Die “Fuzzy-Logik” wurde Mitte der 60er Jahre von dem Mathematiker Lotfi Zadeh an der Universität Berkeley (Kalifornien, USA) ausgehend von der Theorie unscharfer Mengen entwickelt. Die Bewegungen der realen Welt sind nicht in z.B. “schwarz” oder “weiß”, “wahr” oder “falsch” mittels der binären Logik, die in nahezu jedem PC Anwendung findet, zu erfassen. Es gibt auch ein “Grau” und andere “Farbnuancen”. Eine Klassifizierung dieser Vorgänge erforderte

große Rechnerleistungen und aufwendige Software. Mit “Fuzzy-Logik” jedoch können relativ einfache und billige Geräte hochkomplexe Aufgaben übernehmen. Dieser wirtschaftliche Aspekt führte zum Einsatz bei komplexen Steuerungsprozessen z.B. in Videokameras als Verwacklungskompensation, Flughilfen für Hubschrauber, in Software zur optimierten Gestaltung von Busfahrplänen, für automatische Erkennungssysteme für Handschriften, Gesichter, Stimmen, in der Krebsdiagnostik, bei der Kombination mit neuronalen Netzen usw. (2).

Wie funktioniert Fuzzy-Controlling?

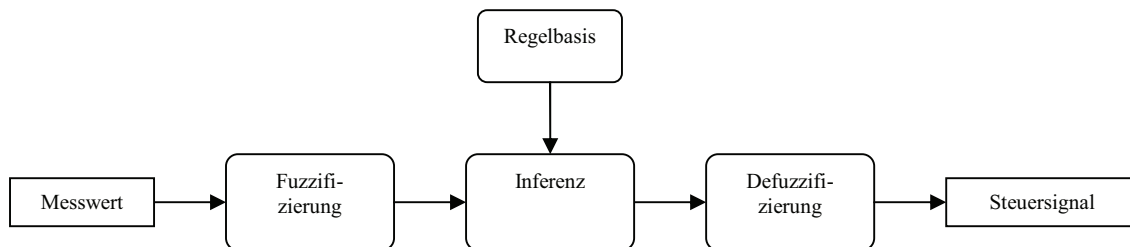


Bild 1 schematischer Aufbau eines Fuzzy-Regelkreises

3.3.1 Fuzzifizierung

Den konkret erhobenen Messgrößen (hier z.B. systolischer Blutdruck = RR_{sys}) werden linguistische Variablen (hier prozentualer Blutdruckabfall, Kurzzeittrend und Langzeittrend des Blutdrucks) zugeordnet, die durch spezifische Merkmalsbereiche (“*negativ*”, “*gering*”, “*mäßig*”, “*stark*”) beschrieben werden. Diese sind vorher durch unscharfe Mengen (Fuzzy-Sets) zu definieren. Es entstehen trapez- bzw. dreieckförmige Zugehörigkeitsfunktionen im Wertebereich $\mu = 0 \dots 1$.

Die folgende Abbildung 2 illustriert dieses. Der aktuell ermittelte prozentuale Blutdruckabfall A wird im folgenden Beispiel dabei der unscharfen Menge “*gering*” mit $\mu \sim 0,75$ zugeordnet, der Menge “*mäßig*” mit $\mu \sim 0,25$ und den Mengen “*negativ*” und “*stark*” mit $\mu = 0$. (siehe Schnittpunkte der Fuzzy-Sets mit der senkrechten Linie A in Abbildung 2)

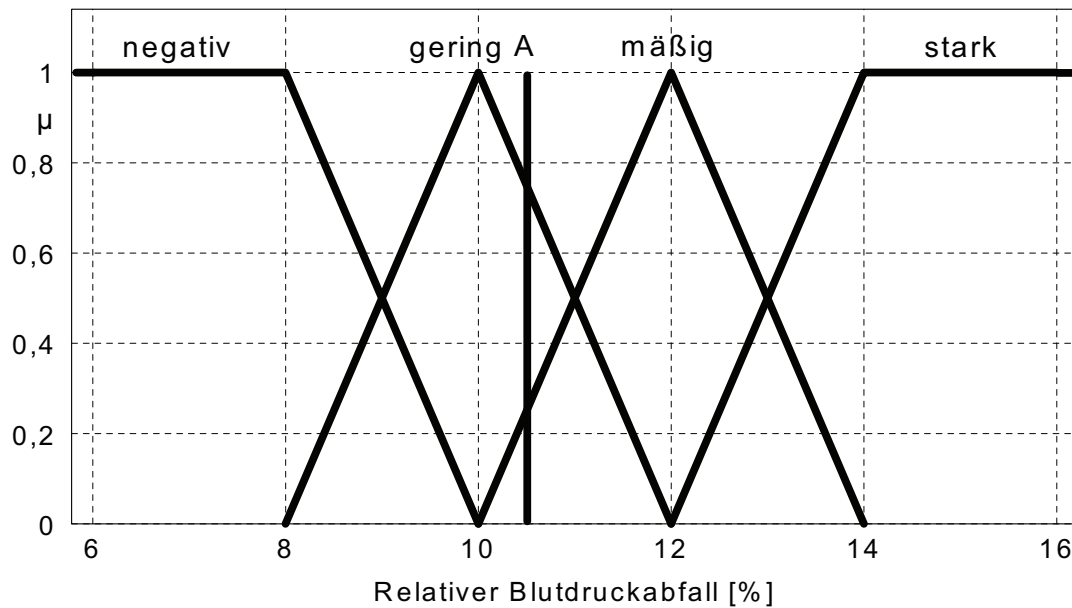


Bild 2 Sets der linguistischen Variablen relativer Blutdruckabfall

3.3.2 Inferenz und Defuzzifizierung

Die Ausgangsgrößen der Fuzzifizierungseinheit werden dann hinsichtlich ihrer Relevanz zu den in der Regelbasis fest implementierten Regeln gewichtet. Diese Regeln bestehen im Allgemeinen aus: "WENN x UND y DANN z" oder anderen sinnvollen Verknüpfungen. Die Wirkungsanteile der aktivierten Regeln werden in der Inferenzmaschine zu einer Gesamtschlussfolgerung akkumuliert und in ein Ausgangssignal transformiert. Dieses muss danach wieder in ein analoges "scharfes" Signal umgewandelt werden, um Geräte und andere technische Stellglieder ansteuern zu können. Den Vorgang nennt man Defuzzifizierung. Dieses Signal könnte dann z.B. die Ultrafiltrationsrate des Dialysegerätes steuern.

Für die Erstanwendung in der chronischen Hämodialyse wurden Entscheidungskriterien für hypotensive Ereignisse definiert. Den drei Entscheidungskriterien

- relativer Blutdruckabfall
- Kurzzeittrend während der letzten drei Messintervalle
- Langzeittrend während der letzten fünf Messintervalle

wurden je drei bzw. vier Merkmalsbereiche als linguistische Variablen für den Blutdruckabfall "negativ-gering-mäßig-stark" in Form von Fuzzy-Sets zugeordnet.

3.4 Untersuchungsabschnitte

3.4.1 Bestimmung des erforderlichen Messintervalls für den Blutdruck

Bevor der Fuzzy-Controller zur Regelung der Dialyse eingesetzt werden konnte, musste zuerst das erforderliche Messintervall für den Blutdruck bestimmt werden.

Um den optimalen Zeitpunkt und die notwendige Frequenz der Blutdruckmessungen zur Erkennung kritischer Blutdruckabfälle festzulegen, wurde untersucht, zu welchem Zeitpunkt vor Start der Infusion der systolische Blutdruck in den Regelbereich des Fuzzy-Controllers, also unterhalb des „set point“ fiel. Damit sollte bestimmt werden, wie schnell sich der Blutdruckabfall einstellt, um das optimale RR-Messintervall zu definieren. Da die Untersuchungen ohne zusätzliche invasive Maßnahmen durchgeführt werden sollten, wurde eine nicht invasive Messmethode ausgewählt. Der Beginn der Blutdruckmessung (RR) erfolgte nach mindestens 10 Minuten Ruhe in liegender oder halbliegender Position mittels einer entsprechend dimensionierten Oberarm- oder Beinmanschette durch ein automatisches Gerät der Marke Dinamap (Critikon, Norderstedt, Deutschland). Danach wurde der RR weiter automatisch alle 5 Minuten gemessen. Die Messwerte wurden über ein Datenkabel in den Fuzzy-Arbeitsplatz übertragen, dort gespeichert, ausgewertet und für die Regelung verarbeitet.

3.4.2 Fuzzy-Controller geregelte Infusion

Der nächste Schritt war die Einführung der Fuzzy-Controller geregelten Infusion zur Behandlung bzw. Prophylaxe symptomatischer Blutdruckabfälle.

Wenn wie unter 3.1 beschrieben der aktuell gemessene systolische Wert in den Regelbereich abfiel, wurde eine Feedback geregelte Infusion mit adaptierter Infusionsrate gestartet. Zum Einsatz kam eine hyperosmolare 20%ige NaCl-Lösung 1:1 gemischt mit einer 40%igen Glucoselösung. Dieser sogenannte „Cocktail“ hat

sich seit vielen Jahren zur Therapie von Blutdruckabfällen und Krämpfen während der Dialysebehandlung bewährt. Durch die Verwendung einer hyperosmolaren Lösung wird die Zufuhr einer größeren Flüssigkeitsmenge, die für die meisten Dialysepatienten das Therapieziel gefährden würde, vermieden. Neben direkten Wirkungen auf die Gefäßwände kommt es zu einem verbesserten Flüssigkeitseinstrom von interstitiell nach intravasal („Refilling“) und damit zu einer raschen Blutdruckstabilisierung.

3.4.3 Fuzzy-Controller-Regelung und Blutvolumenänderungen

In einem weiteren Schritt sollte durch die Einbeziehung der Messung des Blutvolumens (BV) während der Dialyse eine noch effektivere FC geregelte Dosierung der Infusionslösung bei gleichzeitiger Einsparung von zu infundierendem Volumen erreicht werden.

3.4.3.1 Beschreibung der Systeme zur Bestimmung des Blutvolumens

Mehrere Hersteller bieten Module zur Messung des relativen Blutvolumens an. Diese sind entweder in die Dialysemaschine integriert z.B. Hemocontrol® (Hospal S.p.A., Bologna, Italien), Blutvolumenmonitor (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) oder als selbständige Geräte z.B. Crit-Line® (In-Line Diagnostics, MA, USA) oder IPEC 5000-1® (Staeb Medical, Augsburg, Deutschland) erhältlich.

Beim IPEC 5000-1® wird nichtinvasiv die elektrische Impedanz der Blutsäule gemessen. Ein hochfrequenter Wechselstrom von 5 kHz fließt zwischen 2 Elektroden, die an das „arterielle“ Blutschlauchsystem angebracht werden. Die gemessene Impedanz der Blutsäule zwischen diesen beiden Elektroden korreliert mit dem aktuellen Hämatokrit des Patienten.

Crit-Line nutzt die optische Adsorption des Blutes. Da jede Komponente (Erythrozyten, Plasmawasser, Eiweißbestandteile) das Licht unterschiedlich adsorbiert, werden dabei verschiedenen Wellenlängen des Lichtes verwendet.

Beim Blutvolumenmonitor von Fresenius wird die Blutsäule mittels Ultraschallimpulsen untersucht. Je höher die Blutdichte in der Blutsäule ist, desto

größer wird die Ultraschallgeschwindigkeit. So kann der Hämatokrit mit einer Genauigkeit von $\pm 2\%$ angegeben werden (67).

Das Hemocontrol® nutzt Infrarotlicht mit einer Wellenlänge von 800 nm. Hier wird die optische Adsorption des Blutes genutzt. Ähnlich wie beim Ultraschall korreliert das Verhältnis der Intensität des emittierten Lichtes zum empfangenen mit den Konzentrationsänderungen des Hämoglobins. Aus dessen Änderungen können ebenfalls Verschiebungen des Blutvolumens mit einer Genauigkeit von $0,1 \pm 1,6\%$ abgeleitet werden (111).

Zum Einsatz bei den durchgeführten Untersuchungen kam das IPEC 500-1 und das Crit-Line. Die Vorteile dieser Messsysteme zur Erfassung der Änderung des Blutvolumens sind:

- die Möglichkeit kontinuierlicher, nichtinvasiver Messungen ohne zusätzliche Belastung des Patienten (keine Blutentnahmen, keine Verlängerung der Behandlungsdauer, kein Diskomfort durch zusätzliche Messeinrichtungen wie Manschetten, Fingertips o.ä.).
- die Integration des Messsystems in die Dialysemaschine mit paralleler Erfassung von z.B. Behandlungsbeginn, Änderung der Dialysebedingungen (Blutpumpendrehzahl, Dialysat-Temperatur u.a.).
- niedrige Kosten durch Verwendung preisgünstiger Disposables ohne Bedarf an preisintensiven Zusatzmaterialien.

3.4.3.2 Änderungen des Blutvolumens in Relation zum Blutdruck

Ziel der Untersuchungen war neben der Erfassung des Blutdruckverlaufes, wie bei den ersten Untersuchungen beschrieben, hier die Messung der relativen Änderung des Blutvolumens (BV) bezogen auf das Anfangsblutvolumen BV0 ($\Delta BV / BV_0$ in %) sowie die Änderung des Blutvolumens der letzten 5 Minuten (BV5) bezogen auf das Blutvolumen im Zeitintervall davor ($\Delta BV / BV_5$ in %).

So sollte ermittelt werden, ob ein relativer Abfall des Blutvolumens einem Blutdruckabfall vorausgeht und wie lang das Zeitintervall zwischen dem Abfall des BV und dem Blutdruckabfall ist. Um den Einfluss hyperosmolarer „Cocktail“-Infusionen auf Änderungen des Blutvolumens auszuschließen, wurden die Untersuchungen mit einer FC geregelten Placeboinfusion (isotonische NaCl-Lösung) durchgeführt.

Manuell bei klinischem Bedarf injizierte „Cocktail“-Boli wurden registriert und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf das BV erfasst. Die Erfassung der zeitlichen Änderung des BV nach manueller Cocktailgabe ergab Aussagen über die Dauer eines durch hyperosmolare Lösungen induzierten Effektes.

3.4.4 Fuzzy-Controller geregelte Ultrafiltration

Um einen negativen Einfluss für die Patienten durch die Substitution großer Mengen Kochsalz über die FC geregelte NaCl-Infusion zu vermeiden, wurden danach Modifikationen der Ultrafiltrationsraten untersucht.

Für die klinische Erprobung der Fuzzy-Controller geregelten Ultrafiltration (UF) wurde die bereits erprobte Software für die FC geregelte Infusion genutzt. Unter Verwendung gleicher Input-Variablen zur Erfassung des aktuellen Blutdrucks, einer zusätzlichen Input-Variable für die Regeldomäne UF und der Verwendung einer spezifischen Fuzzy-Regelbasis für die Output-Variable UF-Rate (UFR) wurde der Blutdruckverlauf bei verschiedenen maximalen UFR untersucht. Diese betrugen 140-200 % der durchschnittlich notwendigen UF-Rate pro Stunde.

Aufgrund klinischer Erfahrungen, dass bei hypotoniegefährdeten Patienten der systolische Blutdruck vor allem gegen Ende der Behandlung abfällt, wurden in der Option „Biofeedback-FC-geregelte Ultrafiltration“ diese Raten zu Beginn der Dialyse ermöglicht.

Der so erzeugte Überschuss an entzogenem Volumen konnte bei voller Gewährleistung des Dialysezieles (Gesamtentzug, Behandlungsdauer) zu einer Reduzierung der Ultrafiltration und damit zu einer Entlastung des Blutkreislaufes in der Endphase der Behandlung genutzt werden.

Da bei fest programmierten UF-Profilen die maximale UFR meist auf 130 % der mittleren UF-Rate begrenzt ist, wurden zunächst eigene klinische Erfahrungen zur Verträglichkeit höherer Raten gesammelt und in den folgenden Untersuchungen der zulässige Maximalwert für die Fuzzy-Controller geregelte UFR schrittweise von 140 % bis 200 % erhöht. Die eigenen bisherigen Erfahrungen zeigten, dass bei ständiger Blutdruckkontrolle (alle 5 Minuten) und adaptiver Regelung Raten von 200 % der durchschnittlich notwendigen UF-Rate von den Dialysepatienten toleriert wurden.

3.4.5 Simultane Fuzzy-Controller geregelte Ultrafiltration und Infusion

Die Fuzzy-Controller geregelte UF und die Fuzzy-Controller geregelte Infusion von 20%iger NaCl-Lösung verkörpern verschiedene Strategien einer Biofeedback-geregelten Dialysesteuerung. In einem weiteren Schritt sollte überprüft werden, ob es qualitative Unterschiede zwischen beiden Therapieoptionen gibt und ob die Kombination aus beiden Interventionsmöglichkeiten die Ergebnisse verbessern würde.

Die Fuzzy-Controller geregelte Kochsalzinfusion birgt das Risiko einer ungewünschten NaCl-Zufuhr bei häufigen Blutdruckabfällen während der Behandlung.

Der Einsatz der Fuzzy-Controller geregelten Ultrafiltration könnte bei solchen Patienten durch wiederholte, hypotonieinduzierte Reduktionen der UF-Rate zu einer Gefährdung des geplanten UF-Zieles und/oder einer Verlängerung der Behandlungszeit mit den entsprechenden logistischen Problemen führen.

Deshalb wurde die *simultane* Regelung der UF in Kombination mit der Infusion von 20%iger NaCl-Lösung hinsichtlich der Kreislaufstabilisierung untersucht.

3.4.6 Änderungen der Dialysat-Leitfähigkeit und der Ultrafiltration

Da die Dialysespüllösung durch die im Dialysegerät integrierte Technik über die Änderung der Leitfähigkeit in ihrer Natrium-Zusammensetzung problemlos verändert werden kann – was ja bei den Natriumprofilen auch seit längerem Anwendung findet, lag es nahe, direkt eine Fuzzy-Controller geregelte Änderung der Leitfähigkeit vorzunehmen.

Aufgrund der guten Membrangängigkeit der Natrium-Ionen sind gleiche Effekte wie bei der Infusion zu erwarten, die Mehrkosten für Infusionssysteme und -lösungen würden entfallen und der Arbeitsaufwand zur Vorbereitung derselben könnte ebenfalls eingespart werden.

Die Messung der Leitfähigkeit der Dialyselösung ist gut geeignet zur Bestimmung der totalen Konzentration der Salzionen, insbesondere des Na^+ -Ions. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen der Leitfähigkeit des Dialysates und dem Natriumgehalt,

die Bestimmung der Leitfähigkeit ist einfach, ihre Genauigkeit akzeptabel und die Messmethode stabil über die Behandlungszeit (13,74,85,98,160).

Für die FC-geregelte Dialysat-Leitfähigkeit (LF) wird derselbe adaptive Algorithmus wie für die NaCl-Infusion verwendet.

Die adaptive Regelbasis in Abbildung 3 veranschaulicht diese Regelung.

Die vom FC applizierte Dosis (D_n) wird für jedes 5-Minuten-Intervall (n) in Abhängigkeit von der applizierten Dosis (D_{n-1}) im vorherigen 5-Minuten-Intervall ($n-1$) ermittelt.

Aus D_n ergibt sich für die FC-Regelung:

- Dialysat-Leitfähigkeit: $LF_n = L_{Fo} + (LF_{max} - L_{Fo}) \times D_n$
mit: $L_{Fo} = 14,3 \text{ mS/cm}$ und $LF_{max} = 16,5 \text{ mS/cm}$,
- NaCl 20%-Infusionsrate: $IR_n = IR_{max} \times D_n$
mit: $IR_{max} = 99 \text{ ml/h}$

Adaptive Regelbasis

Regel Nr.	Blutdruck-abfall	Kurzzeit-trend	Langzeit-trend	Dosis D_n [%]
01	stark	stark	stark	100
25	gering	stark	stark	$D_{n-1} + 30$
26	gering	stark	mäßig	$D_{n-1} + 20$
27	gering	stark	gering	$D_{n-1} + 10$
28	gering	stark	negativ	D_{n-1}
48	negativ	negativ	negativ	$0.5 \times D_{n-1}$

Bild 3 Adaptive Regelbasis (Auszug) für FC geregelte Dialysat-Leitfähigkeit nach Röher (122)

Da die Fuzzy-Controller geregelte UF-Rate im ersten Behandlungsabschnitt mit maximalen UF-Raten von 200 % der durchschnittlichen UF-Rate programmiert ist, wurde auch die Dialysat-Leitfähigkeit in diesem Abschnitt auf 16,5 mS/cm eingestellt,

um das intravasale Refilling zu steigern. (Die Standard-LF betrug bei unseren Untersuchungen 14,3 mS/cm).

Der durch die erhöhte LF erzeugte Natriumüberschuss in der ersten Behandlungsphase wurde durch eine Leitfähigkeitsänderung auf den Basiswert in den letzten beiden Dialysestunden wieder abgebaut, um die bereits erwähnten Gefahren einer positiven Natriumbilanz für den Patienten zu vermeiden.

Folgende Zusammenhänge wurden untersucht:

Dialysat-Leitfähigkeit und intradialytisches Serum-Natrium

Dialysat-Leitfähigkeit und postdialytisches Serum-Natrium

Dialysat-Leitfähigkeit und interdialytische Gewichtszunahme

klinische Ergebnisse mit *simultaner* FC-Regelung von UF-Rate und Dialysat-Leitfähigkeit.

Es wurden drei Versuchsserien (Behandlungsprotokolle A-B-C) mit 198 Einzelbehandlungen an 25 Patienten durchgeführt.

3.4.6.1 Protokoll A: festprogrammierte Änderung der Leitfähigkeit von 14,3 mS/cm auf 17,0 mS/cm bei konstanter Ultrafiltrationsrate

Dieses Protokoll wurde mit einer konstanten UF-Rate und festprogrammierten Änderungen der Leitfähigkeit des Dialysates von einem Basiswert von 14,3 mS/cm für 60 Minuten, dann Erhöhung auf 17,0 mS/cm für 90 Minuten und erneute Absenkung auf den Basiswert von 14,3 für die restlichen 90 Minuten durchgeführt. Hiermit sollte untersucht werden, wie sich eine Dialysatnatriumerhöhung auf 170 mmol/l über 90 Minuten mit anschließender Absenkung auf den Basiswert auf das postdialytische Serumnatrium der Patienten auswirkt. Die Abbildung 4 stellt den Verlauf der LF grafisch dar.

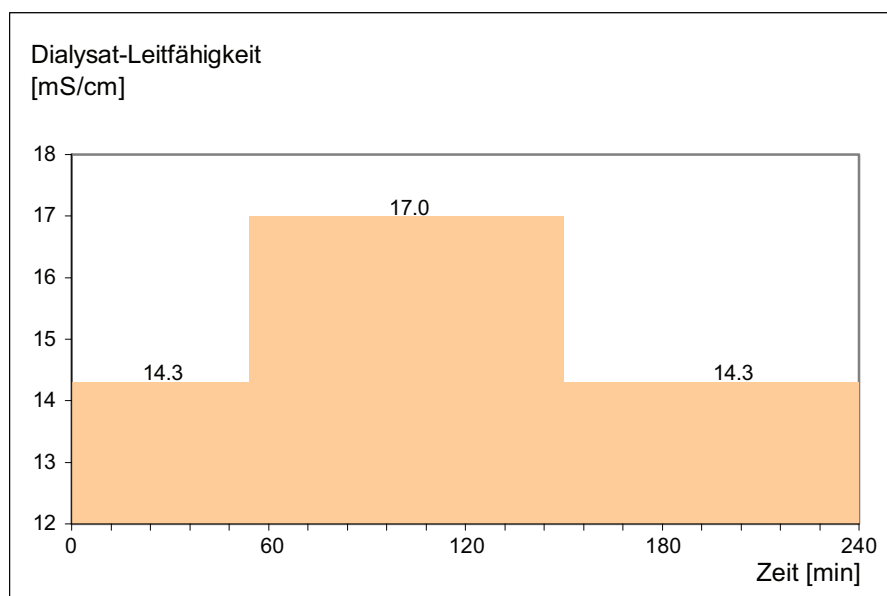


Bild 4 Dialysat-Leitfähigkeitsprofil, Protokoll A

3.4.6.2 Protokoll B: stufenweise Änderung der Leitfähigkeit und simultane Fuzzy-Controller geregelte Ultrafiltration

Hier fand eine simultane Fuzzy-Regelung der UF-Rate unter festprogrammierter, stufenweiser Änderung der Leitfähigkeit des Dialysates in äquidistanten Abständen von 24 Minuten statt. Von einem Basiswert von 14,3 mS/cm wurde die Leitfähigkeit des Dialysates stufenweise um je 0,5 mS/cm (letzte Stufe 0,2) bis auf 17,0 mS/cm erhöht und für die letzten 60 Minuten der Behandlung wieder auf 14,3 mS/cm reduziert.

Hiermit sollte ebenfalls überprüft werden, wie sich ein fest definiertes Leitfähigkeitsprofil auf prä- und postdialytische Natriumwerte des Patienten sowie eine interdialytische Gewichtszunahme auswirkt.

Die Abbildung 5 zeigt den Verlauf der Leitfähigkeit während der Behandlung.

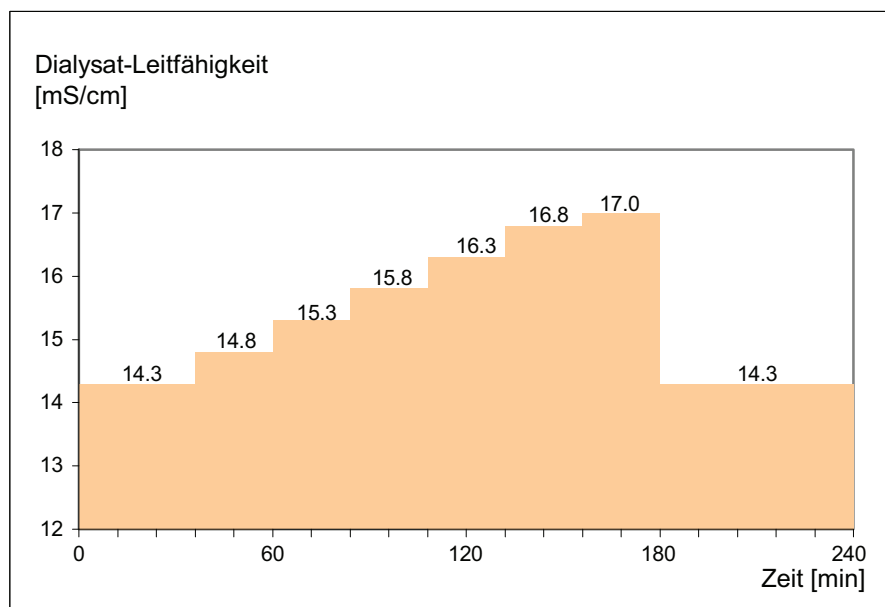


Bild 5 Dialysat-Leitfähigkeitsprofil, Protokoll B

3.4.6.3 Protokoll C: simultane Fuzzy-Controller geregelte UF + LF

Zum Einsatz kam der Fuzzy-Controller mit der entsprechenden Software für *simultane* Regelung der Ultrafiltration und der Dialysat-Leitfähigkeit. Diese wurde in allen Behandlungen nach jeder Blutdruckmessung manuell auf den vom Fuzzy-Regler ermittelten Wert eingestellt, da das Dialysegerät noch keine online Anwahl ermöglichte.

Es wurden 32 Behandlungen bei 9 Patienten durchgeführt. Alle Behandlungen begannen bei einem Basiswert der Dialysat-Leitfähigkeit von 14,3 mS/cm. Als Maximalwert für die Regelung wurde eine LF von 16,5 mS/cm und somit ein Variationsbereich von 2,2 mS/cm programmiert. Dieser entspricht näherungsweise einer Natriumkonzentrationsänderung des Dialysates um 22 mmol/l von 143 mmol/l auf 165 mmol/l.

Um eine überschießende Natrium-Zufuhr über das Dialysat zu vermeiden, wurde 60 Minuten vor Dialyseende die Fuzzy-Regelung für die Leitfähigkeit beendet und die Basis-LF des Dialysates von 14,3 mS/cm vorgegeben. Die Natrium-Konzentration im Serum wurden vor HD, 60 Minuten vor Ende und nach Dialyse gemessen.

3.4.7 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit der in Microsoft Windows 98 bzw. Windows XP implementierten Statistik-Software ermittelt bzw. dem Statistikprogrammpaket SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Für quantitative Parameter wurden Mittelwerte und die Standardabweichung ermittelt und angegeben. Bei Bedarf wurden Häufigkeitsverteilungen berechnet sowie Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt.

Für einige Ergebnisse wurden parameterfreie Tests angewendet, da die Stichprobenumfänge relativ waren und die Parameter keiner Normalverteilung folgten (Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test). Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem U-Test nach Mann und Whitney analysiert. Beim Vergleich für verschiedene Zeitpunkte vor einem Ereignis

wurde zunächst mit dem Friedman-Test geprüft, ob es zwischen diesen signifikante Unterschiede für die Merkmale gab und danach paarweise mit dem Wilcoxon-Test analysiert, welche Zeitpunkte sich im Einzelnen voneinander unterschieden. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 Resultate

4.1 Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle vor Beginn der FC-Regelung

Um den optimalen Zeitpunkt und die notwendige Frequenz der Blutdruckmessungen zur Erkennung kritischer Blutdruckabfälle festzulegen, wurde untersucht, zu welchem Zeitpunkt vor Start der Infusion der systolische Blutdruck in den Regelbereich des Fuzzy-Controllers, also unterhalb des „set point“ fiel. Damit sollte bestimmt werden, wie schnell sich der Blutdruckabfall einstellt, um das optimale RR-Messintervall zu definieren. In der täglichen Routine einer Dialysepraxis wird der Blutdruck in der Regel bei instabilen Patienten halbstündlich bestimmt. Durch dieses Messintervall werden aber nicht alle kritischen Veränderungen erfasst. Bei unseren Untersuchungen traten Blutdruckabfälle in über 60 % der Behandlungen *innerhalb* von 30 Minuten zwischen unauffälligem RR-Wert und dem Start der Fuzzy-Controller geregelten Infusion auf, 15,8 % davon traten zwischen der 30sten und 20sten Minute, 31,1 % zwischen der 20sten bis 10ten und 15,9 % sogar erst ab der 10ten Minute vor Infusionsstart auf. (siehe Bild 6)

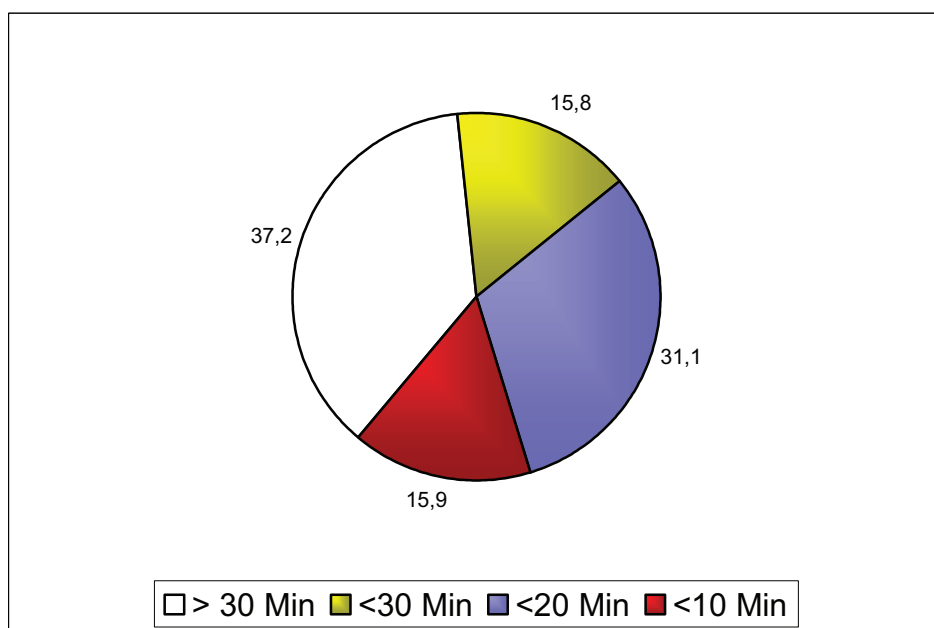


Bild 6 prozentualer Anteil der Zeitintervalle vor symptomatischen Blutdruckabfällen mit Aktivierung des Fuzzy-Controllers während der HD in Minuten

Somit reicht ein dreißigminütiges Messintervall bei diesen Patienten nicht aus, um rechtzeitig auf sich anbahnende Blutdruckkrisen reagieren zu können.

Das Messintervall wurde deshalb für die folgenden Untersuchungen auf 5 Minuten festgelegt.

4.2 HD mit Fuzzy-Controller geregelter Infusion

Der Fuzzy-Controller wurde bei 17 Patienten in $n = 708$ HD eingesetzt, die als blutdruckinstabil von vorherigen Behandlungen bekannt waren. Es handelte sich um 6 männliche und 11 weibliche Patienten, das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre (Min 36 , Max 82).

Die der Niereninsuffizienz zugrunde liegenden Erkrankungen waren 9x Diab. mell, 4x chronische PN, 3x chronische GN, 1x unbekannte Nierenerkrankung.

Als Vergleich dienten 528 HD-Behandlungen ohne Fuzzy-Regelung.

Vor Beginn der Dialyse wurde ein sogenannter "systolic low limit" – ein kritischer systolischer Blutdruck für jeden einzelnen Patienten definiert. Wenn unter der Behandlung der aktuell gemessene systolische Wert unter eine Grenze fiel, die 25 % über diesem Wert lag, wurde die Fuzzy-Regelung aktiviert und eine feedback gesteuerte Infusion gestartet. Zum Einsatz kam eine hyperosmolare 20%ige NaCl-Lösung 1:1 gemischt mit einer 40%igen Glucoselösung. Diese Kombination wurde ausgewählt, weil beide Substanzen als Medikamente zugelassen, als physiologisch im Organismus vorkommende Stoffe für den Patienten unschädlich und auch kostengünstig verfügbar sind. Die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit dieser osmotisch wirksamen Mischung ist unter Dialyseärzten weltweit akzeptiert und wird schon lange zur Therapie dialyseinduzierter symptomatischer Ereignisse eingesetzt. Durch den Einsatz der FC geregelten Infusion konnte eine signifikante Stabilisierung des Blutdrucks erreicht werden.

Die erste Abbildung (Abbildung 7) zeigt ein typisches Behandlungsergebnis bei starkem Blutdruckabfall mit einer sofortigen Erhöhung der Infusionsrate (IR) der „Cocktail“-Infusion auf 100 ml/h. Mit einer Verzögerung von 5 Minuten kommt es zu einem Blutdruckanstieg, der den vorherigen Abfall vollständig kompensiert. Die nächste Beispielbehandlung (Abbildung 8) zeigt einen typischen Behandlungsverlauf bei geringeren Blutdruckabfällen. Der dominierende Einfluss der Entscheidungsmerkmale Kurz- und Langzeittrend ist daran zu erkennen, dass bei gleichen momentanen Blutdruckwerten unterschiedliche Perfusionsraten zugeordnet sind.

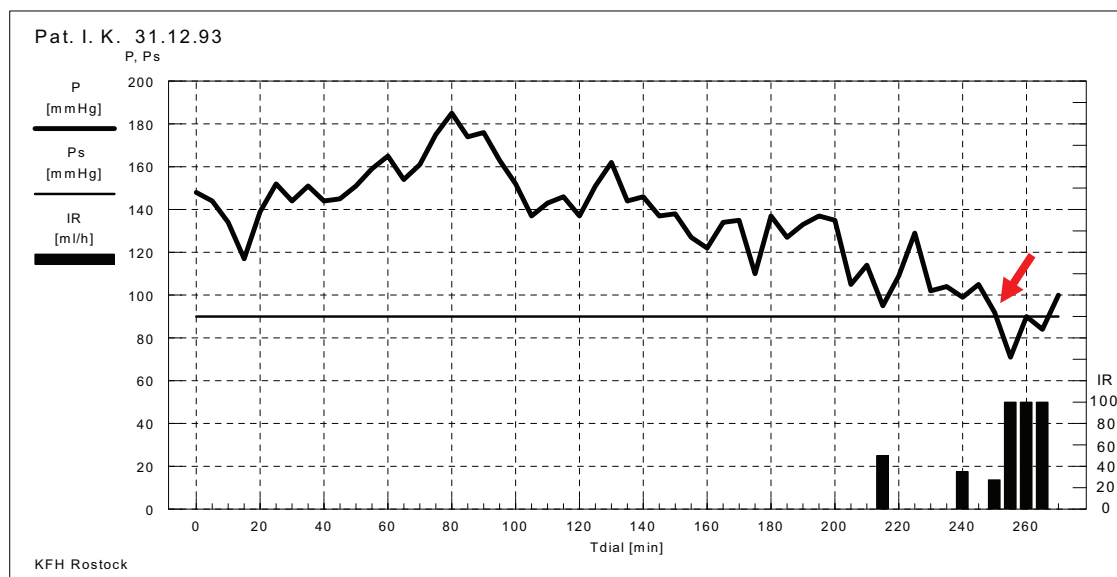


Bild 7 Beispiel einer HD mit FC geregelter Infusion

(der starke Blutdruckabfall ↓ nach ca. 240 Minuten wird von einer maximalen Infusionsrate beantwortet)

P aktueller systolischer RR,

Ps systolic low limit

IR Infusionsrate

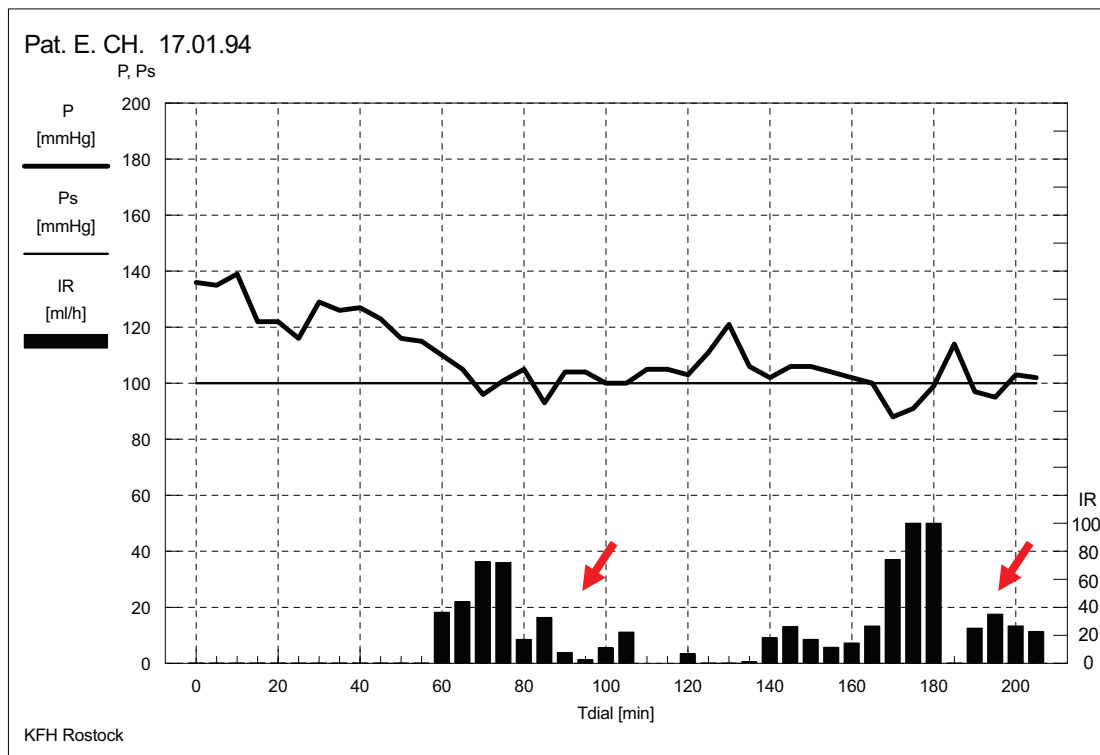


Bild 8 Beispiel einer HD mit FC geregelter Infusion bei geringeren Blutdruckabfällen (Abkürzungen siehe Bild 7)

Die klinischen Resultate zeigen, dass HD-induzierte Blutdruckabfälle durch FC geregelte Infusion von osmotisch aktiven Lösungen vermieden oder kompensiert werden können. Dabei wurde eine maximale Infusionsrate (IR) von 100 ml/h gewählt, um systolische Blutdruckabfälle innerhalb von 5-10 Minuten ausgleichen zu können und gleichzeitig eine übermäßige Flüssigkeitsbeladung des Patienten zu vermeiden. Die Tabelle 2 zeigt den Prozentsatz hypotensiver Episoden während der HD als Vergleich zwischen Fuzzy-Controller geregelter Cocktail-Infusion und konventioneller HD.

Tabelle 2 prozentualer Anteil hypotensiver Episoden
(konventionelle HD versus Fuzzy-Controller geregelte HD)

Behandlung	Anzahl Behandlungen	hypotensive Episoden in %
konventionelle HD	528	26,2
Fuzzy-Controller	708	10,2

Die Patienten hatten 2,5-mal so viele hypotensive Episoden bei konventioneller HD gegenüber den gleichen Patienten unter Fuzzy-Controller geregelter HD.

Dabei wurden im Durchschnitt pro Behandlung 36,26 ml \pm 17,4 ml Cocktail infundiert (Min. 0 ml, Max. 134,2 ml). Bei einer Zusammensetzung von NaCl 20 % + Glucose 40 % im Verhältnis 1:1 ergibt das 18,13 ml NaCl-Lösung bzw. 61,4 mmol Na⁺.

Dieses entspricht einer Zufuhr von 1,412 g Natrium durch die Infusion also ca. 1/6 der Menge, die bei einer durchschnittlichen UF-Menge von 3000 ml während einer regulären HD durch Konvektion entfernt wird (132).

Genaue Massentransferbilanzen sind aufgrund der komplexen Vorgänge (Konvektion, Diffusion im zeitlichen Dialyseablauf, Kochsalzzufuhr über Nahrungsaufnahme vor, während und nach der Dialyse u.a.) kaum erstellbar. Deshalb wurde darauf verzichtet und in einer besonderen Versuchsanordnung die möglichen Effekte, wie die postdialytische Natriumerhöhung bzw. der interdialytische Gewichtsverlauf analysiert (siehe 4.7.1 und 4.7.2).

Statistisch kommt die allgemeine Blutdruckstabilisierung in einer signifikanten Senkung der Standardabweichung und Varianz des Blutdruckverlaufes zum Ausdruck. Das Bild 9 stellt die Häufigkeitsverteilungen der Blutdruckschwankungen von 97 FC-geregelten Behandlungen 23 Placeboversuchen mit Fuzzy-Controller geregelter Infusion von 0,9%iger (isotonischer) NaCl-Lösung, die osmotisch unwirksam ist, gegenüber. In 78 % der FC geregelten Behandlungen ergeben sich Standardabweichungen unter 10 mmHg während dies bei den Placeboversuchen gar nicht der Fall war. Das Häufigkeitsmaximum der Blutdruckabfälle beträgt für die Fuzzy-Controller-Behandlungen 7 mmHg während es bei den Placebobehandlungen bei 13 mmHg liegt.

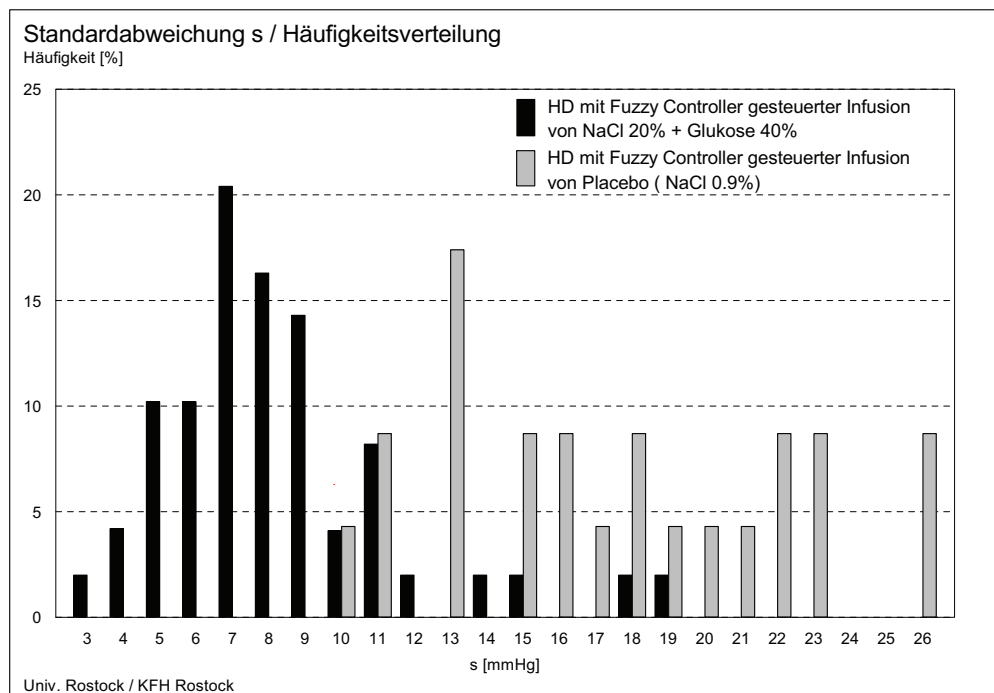


Bild 9 Vergleich der Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks
FC-Regelung versus Placebo [aus Röher (122)]

4.3 HD mit Blutvolumen-Messung

Der Fuzzy-Controller wurde bei $n = 5$ Patienten (Durchschnittsalter 69 Jahre, Min 57, Max 82, Grundkrankheiten: 4x diabetische Nephropathie, 1x PN) in $n = 31$ Behandlungen eingesetzt.

Ziel der Untersuchungen war neben der Erfassung des Blutdruckverlaufes, wie bei den ersten Untersuchungen beschrieben, hier die Messung der relativen Änderung des Blutvolumens bezogen auf das Anfangsblutvolumen $\Delta BV/BV_0$ sowie die Änderung des Blutvolumens der letzten 5 Minuten bezogen auf das Anfangsblutvolumen $\Delta BV_5/BV_0$. So sollte ermittelt werden, ob ein relativer Abfall des Blutvolumens einem Blutdruckabfall vorausgeht und wie lang das Zeitintervall zwischen dem Abfall des BV und dem Blutdruckabfall ist.

Um den Einfluss der Fuzzy-Controller geregelten Cocktail-Infusionen auf Änderungen des Blutvolumens auszuschließen, wurden die Untersuchungen mit einer Placeboinfusion durchgeführt.

Manuell bei klinischem Bedarf injizierte Cocktail-Boli wurden registriert und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf das BV erfasst. Die Registrierung der zeitlichen

Änderung des BV nach Cocktailgabe ergab Aussagen über die Dauer eines durch hyperosmolare Lösungen induzierten Effektes.

Durch die Messung des Blutvolumens konnte der Effekt eines manuell applizierten Cocktails von 20 ml ermittelt werden. Es kam zu einer Zunahme des Blutvolumens um durchschnittlich $2,9 \% \pm 1,5 \%$. Das entspricht bei einem kalkulierten Patienten-Plasmavolumen von 3000 bis 4500 ml einer absoluten Zunahme dieses Volumens um 90 bis 130 ml. Die Wirkung dieser Injektion hielt durchschnittlich 35 Minuten an (Min. = 15 Minuten, Max. > 60 Minuten).

Um die Eignung des Blutvolumenmonitoring für eine effektivere Fuzzy-Controller geregelte Dialyse zu überprüfen, wurden anhand der vorliegenden Ergebnisse Regressions- und Korrelationsanalysen durchgeführt.

Wie Bild 10 zeigt, können Blutvolumenmessungen nicht die frequenten Blutdruckmessungen ersetzen. Während im folgenden Beispiel in der ersten Behandlung keine Korrelation zwischen Blutvolumen und Blutdruck bestand, war bei einer weiteren Therapie mit $r = -0,3246$ und $p < 0,05$ eine signifikant negative Korrelation und dann mit $r = 0,292$ und $p < 0,05$ eine signifikant positive Korrelation zu verzeichnen. Weitere Dialysen erbrachten ähnliche Ergebnisse, sodass diese Methode als Eingangssignal für die Fuzzy-Controller-Regelung ungeeignet erscheint.

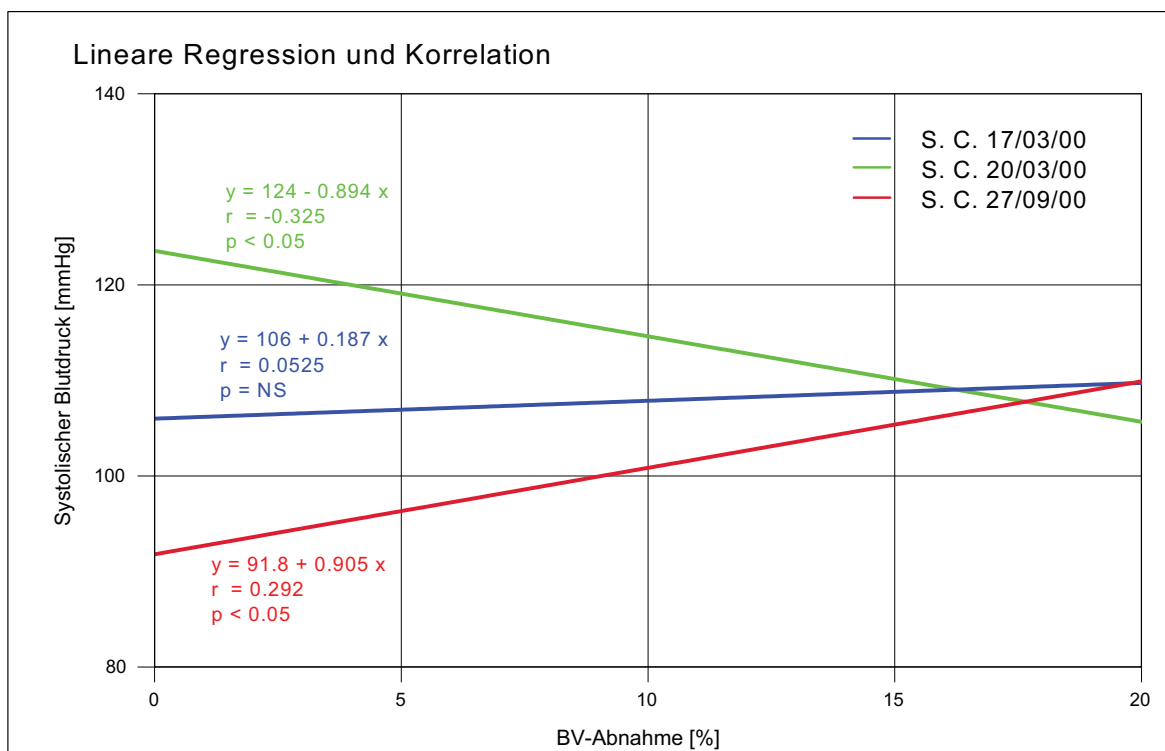


Bild 10 lineare Korrelation und Regression zwischen Blutvolumen und Blutdruck aus Röher (125)

4.4 Blutvolumen- bzw. Blutdruckverlauf vor einem symptomatischen Ereignis

In einem weiteren Schritt wurden die prozentualen Änderungen des Blutvolumens bzw. des systolischen RR in 5 Minutenintervallen beginnend maximal 60 Minuten vor einem symptomatischen Ereignis (SE) untersucht. Da methodenbedingt das Blutvolumen nicht als Absolutwert sondern nur als prozentuale Veränderung zum Vorwert oder Ausgangswert angegeben werden kann, wurden wegen der Vergleichbarkeit gleiche prozentuale Berechnungen für den systolischen Blutdruck

durchgeführt. Das Bild 11 stellt den Zusammenhang beider Parameter dar. Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen dem relativen Abfall des Blutvolumens und dem relativen Abfall des RR vor einem symptomatischen Ereignis. $r = 0,479$ ($p = 0,001$).

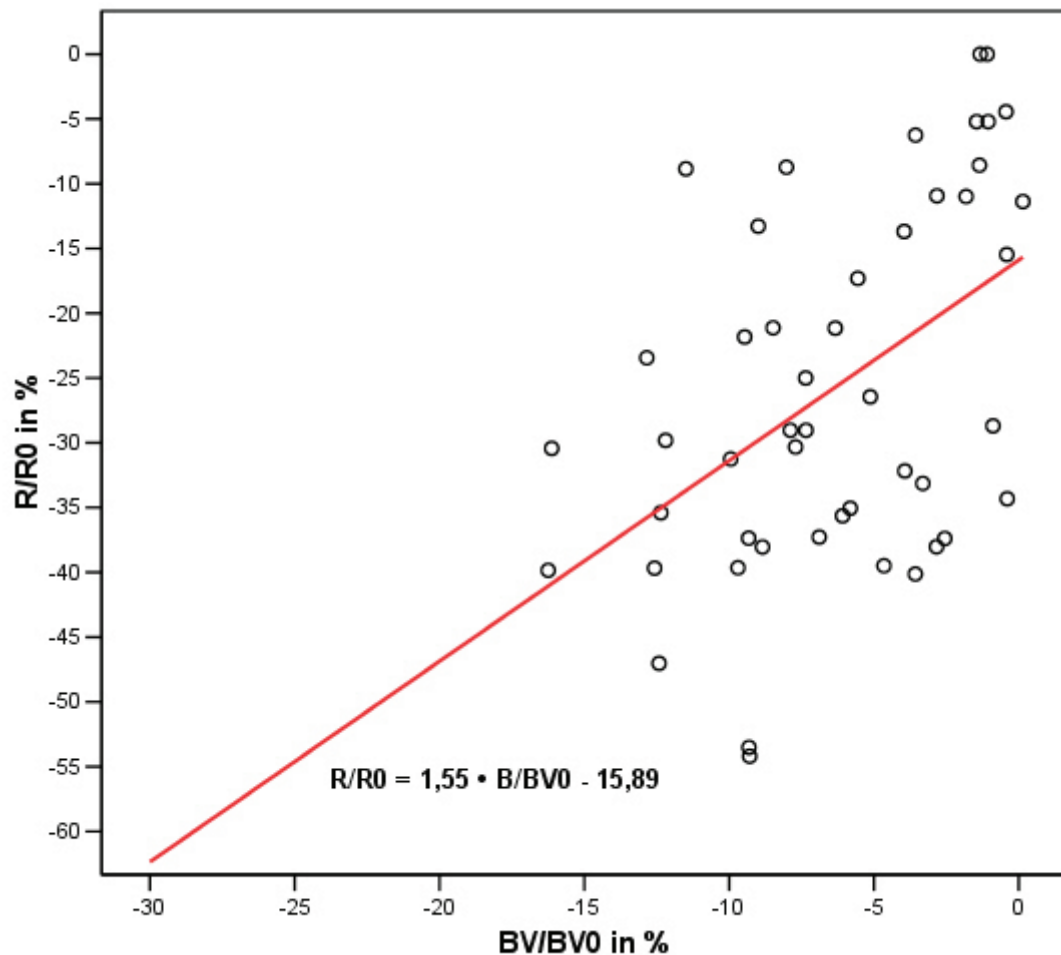


Bild 11 lineare Korrelation und Regression zwischen relativer Abnahme des Blutvolumens und des Blutdrucks

R	RR
R0	RR0

Der systolische Blutdruck fällt signifikant stärker als das Blutvolumen gegenüber seinem Ausgangswert ab ($-26 \% \pm 14,10$ versus $-6 \% \pm 4,38$ mit $p = 0,001$).

Interessanter war aber die Beantwortung der Frage, welcher der beiden Parameter *früher* ein symptomatisches Ereignis anzeigen würde und somit besser geeignet wäre, als Eingangssignal für den Fuzzy-Controller zu dienen.

Die folgende Tabelle 3 gibt dazu eine klare Antwort. Es wurden jeweils die prozentuale Änderung des Blutvolumens bzw. Blutdrucks im zurückliegenden 5-Minutenintervall betrachtet, d. h. z.B. von der 65sten-Minute vor Ereignis bis zur 60sten-Minute (60 in der Tabelle) im Vergleich zur 35sten bis zur 30sten-Minute (30 in der Tabelle) usw..

Tabelle 3 prozentuale Änderungen des Blutvolumens bzw. systolischen Blutdrucks

Zeitraum vor SE in Minuten	60 versus 30		30 versus 0		20 versus 0		10 versus 0		5 versus 0	
Änderung des BV in % im 5 Minutenintervall	-0,53	-0,39	-0,39	-0,24	-0,11	-0,24	-0,06	-0,24	-0,25	-0,24
	0,910 n.s.		0,753 n.s.		0,231 n.s.		0,126 n.s.		0,714 n.s.	
Änderung des RR in % im 5 Minutenintervall	1,82	0,21	0,21	-11,15	-3,42	-11,15	-0,8	-11,15	-2,65	-11,15
	0,173 n.s.		0,002		0,004		0,001		0,001	

Änderung von RR% und BV% betrachtet gegenüber den vorhergehenden 5 Minutenwerten zu verschiedenen Zeiträumen vor Auftreten eines symptomatischen Ereignisses (SE)

Während sich im Zeitraum von 60 gegenüber 30 Minuten vor dem Ereignis für beide Messgrößen keine signifikanten Unterschiede ergaben, differierte der relative Blutdruckabfall 30 Minuten vor Ereignis signifikant vom relativen Blutdruckabfall zum Zeitpunkt des symptomatischen Ereignisses. So betrug zum Beispiel der relative Blutdruck-Abfall von der 35sten bis zur 30sten-Minute 0,21% während er von der 5ten bis zur 0ten-Minute um 11,15% abfiel (siehe Tabelle 3). Für den relativen Blutvolumenabfall bestand diese Beziehung nicht. Die Betrachtung noch kürzerer Zeitabschnitte vor den symptomatischen Ereignissen ergab das gleiche Bild. Die Werte für den relativen Blutdruckabfall mit einem deutlichem Abfall von rund 11 %

unterschieden sich hochsignifikant zu den verschiedenen Zeitpunkten vor dem SE im Vergleich zum Zeitpunkt des Auftretens während dieses für den relativen BV-Abfall mit einer Absenkung von durchschnittlich 0,2 % nicht galt.

Somit war dieser Parameter als Eingangssignal für den Fuzzy-Controller schlechter geeignet und wurde bei den weiteren Untersuchungen nicht als Messgröße für die Fuzzifizierung verwendet. (Mögliche Ursachen werden unter 5.3 HD mit Blutvolumen-Messung diskutiert.)

Von einigen Autoren (157,158) wird ein so genannter Grenz-Hämatokrit („Crash-Hk“) als kritische Schwelle für das Auftreten symptomatischer Blutdruckabfälle propagiert. Wenn dieser Hämatokrit während der Behandlung erreicht wird, kommt es zum plötzlichen Blutdruckabfall – somit müsse man die Steuerung der Ultrafiltration so gestalten, dass nur eben bis kurz vor diesem Punkt filtriert würde. Die Abbildung 12 widerlegt diese Theorie. Symptomatische Blutdruckabfälle (einzelne Punkte ◆) traten hier auch innerhalb der ansonsten hypotoniefreien Hämatokritbereiche (komplementärfarbige Flächen) auf.

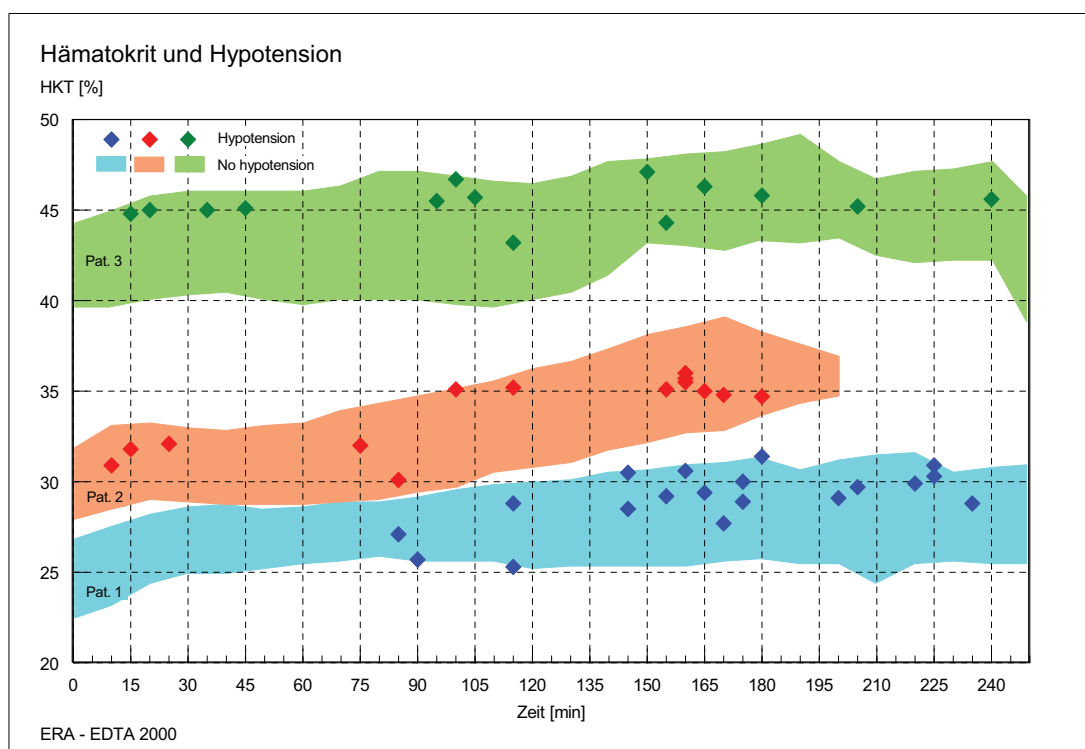


Bild 12 Hämatokrit im Dialyseverlauf
mit und ohne symptomatische Hypotonieereignisse (140)

4.5 HD mit Fuzzy-Controller geregelter Ultrafiltration

Für die klinische Erprobung der Fuzzy-Controller gesteuerten Ultrafiltration (UF) wurde die bereits erprobte Software für die Biofeedback-geregelte Infusion genutzt und der Blutdruckverlauf bei verschiedenen maximalen UFR (140-200 %) in Bezug auf die mittlere UF-Rate (Gesamtentzug/Dialysezeit) untersucht.

Es wurden die HD-Behandlungen von $n = 17$ Patienten (7 männlich, 10 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren (Min. 44, Max. 81) untersucht, die sich alle mindestens 6 Monate im chronischen Dialyseprogramm befanden und von vorherigen Behandlungen als hypotoniegefährdet bekannt waren. Die zugrunde liegenden Nierenkrankheiten waren 9x Diabetes mellitus, 3x GN, 2x PN, 2x unklare Ursache und 1x Myelomniere.

Bevor Fuzzy-Controller gesteuerte Ultrafiltrationsraten angewandt wurden, wurde der Blutdruckverlauf während der Dialyse insbesondere unter Berücksichtigung deutlicher Blutdruckabfälle < 90 mmHg bei konstanter UF-Rate analysiert. Es war deutlich erkennbar, dass vor allem zum Dialyseende in der dritten und vierten Stunde vermehrt Blutdruckabfälle zu beobachten waren (siehe Abbildung 13).

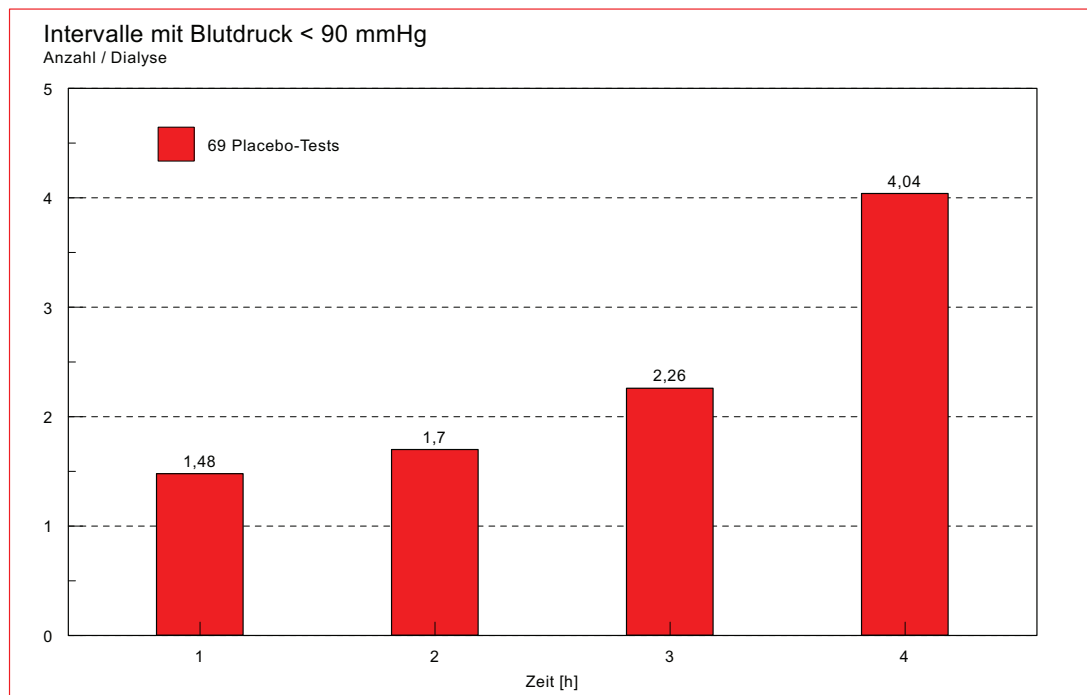


Bild 13 Häufigkeitsverteilung der Anzahl symptomatischer Blutdruckabfälle über die Behandlungsstunden bei konstanter UF-Rate [aus Röher (124)]

Danach wurden 116 Behandlungen mit einer maximalen UFR von 140 %, 86 Behandlungen mit 150 % und 90 Behandlungen mit 200 % durchgeführt.

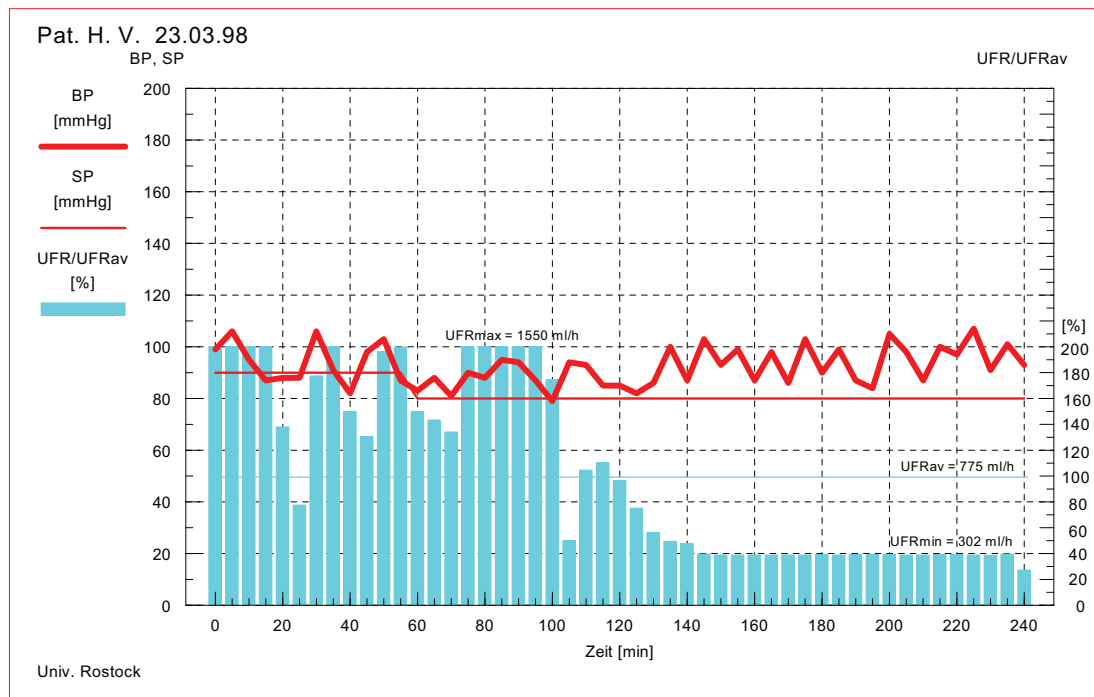


Bild 14 typischer Verlauf einer Dialysebehandlung mit maximaler UFR 200 %

BP	systolischer Blutdruck in mmHg
SP	Set point in mmHg
UFRav	durchschnittlich erforderliche UF-Rate für diese Behandlung
UFRmax	maximal erlaubte UF-Rate für diese Behandlung
UFRmin	resultierende UF-Rate zum Behandlungsende

[aus Röher (124)]

In den ersten 100 Minuten der Behandlung konnte mittels einer UF-Rate von 1550 ml/h (UFRmax 200 %), lediglich unterbrochen von einigen, vom Fuzzy-Controller ausbalancierten Blutdruckschwankungen, eine „Ultrafiltrationsreserve“ für die zweite Hälfte der Behandlung geschaffen werden. Es war dann eine deutlich geringere Ultrafiltrationsrate erforderlich, die nicht mehr zu krisenhaften Blutdruckabfällen führte.

Die nächste Abbildung stellt den Vorteil der initial erhöhten Ultrafiltrationsraten grafisch dar. Betrachtet man die letzte Dialysestunde, die bei konstanter UFR die häufigsten hypotensiven Episoden aufweist (siehe Abbildung 13), gelingt es nun, einen steigenden Anteil stabiler Blutdruckwerte in der letzten Dialysestunde zu erreichen:

- in 71,5 % der Behandlungen für eine Max UF-Rate von 140 %,
- in 88,2 % der Behandlungen für eine Max UF-Rate von 150 %,
- und in 95,6 % der Behandlungen für eine Max UF-Rate von 200 %.

So können in der letzten Dialysestunde UF-Raten gefahren werden, die nur ca. 35 % der durchschnittlich notwendigen UFR ausmachen (138).

Die Abbildung 15 stellt die Häufigkeitsverteilung der Blutdrucktrends in der letzten Dialysestunde im Verhältnis zur vorletzten graphisch dar. Stabile Blutdruckwerte (Säulen von 0 und >0) zum Ende der Dialyse finden sich häufiger, wenn durch höhere UF-Raten zu Dialysebeginn „Ultrafiltrationsreserven“ für die letzten Dialysestunden geschaffen werden.

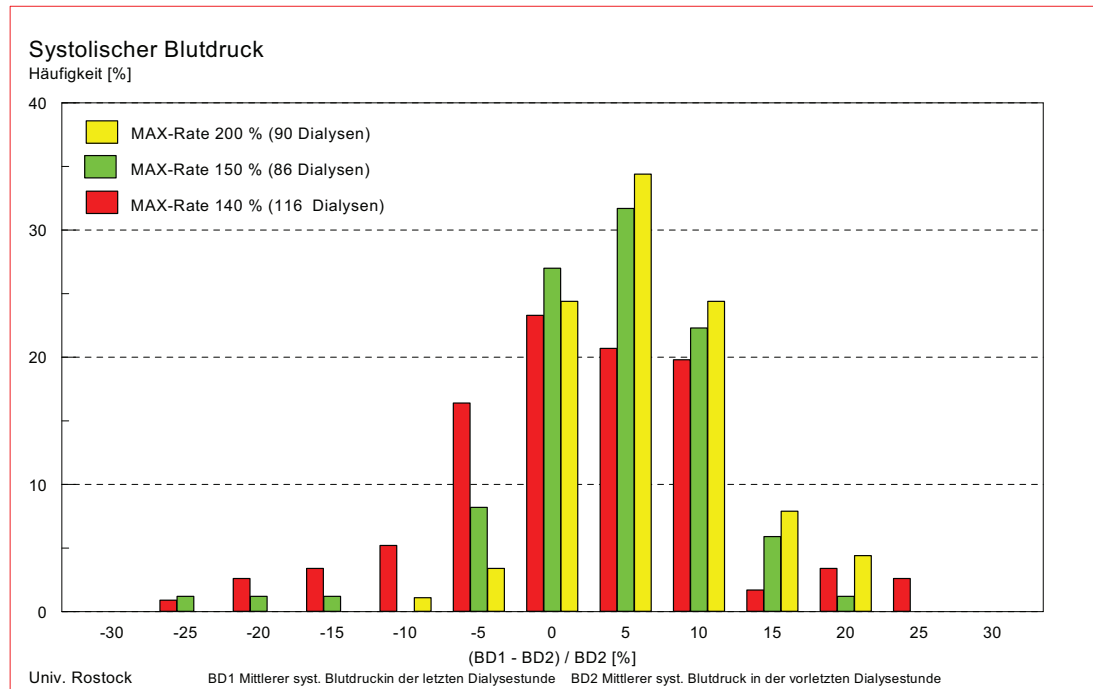


Bild 15 Blutdrucktrend zum Dialyseende in Abhängigkeit von der maximalen UF-Rate
 Max-Rate maximale UF-Rate
 BD1 mittlerer systolischer RR in der letzten Dialysestunde
 BD2 mittlerer systolischer RR in der vorletzten Dialysestunde
 [aus Röher (124)]

Da der vorgewählte „systolic low limit“-Wert des Fuzzy-Reglers (siehe 3.1 bzw. 3.3) einen großen Einfluss auf die Häufigkeit der Erfassung hypotoner Blutdruckabfälle hat, wurden zur besseren Vergleichbarkeit nur Dialysen mit vorgewählten Werten von 90 bis 100 mmHg und mindestens einem Blutdruckabfall unter 90 mmHg zugrunde gelegt. Die daraus resultierenden 144 Behandlungen waren im Vergleich zu den Placebotests durch deutlich weniger hypotone Blutdruckintervalle gekennzeichnet. Die Anzahl von systolischen RR-Intervallen < 90 mmHg sank für:

- die 1. Stunde der HD um 62,2 % von 1,48 Episoden/h auf 0,56
- die 2. Stunde der HD um 40,5 % von 1,7 auf 1,01
- die 3. Stunde der HD um 65,9 % von 2,26 auf 0,77
- die 4. Stunde der HD um 90,8 % von 4,04 auf 0,37 (siehe Abbildung 16)

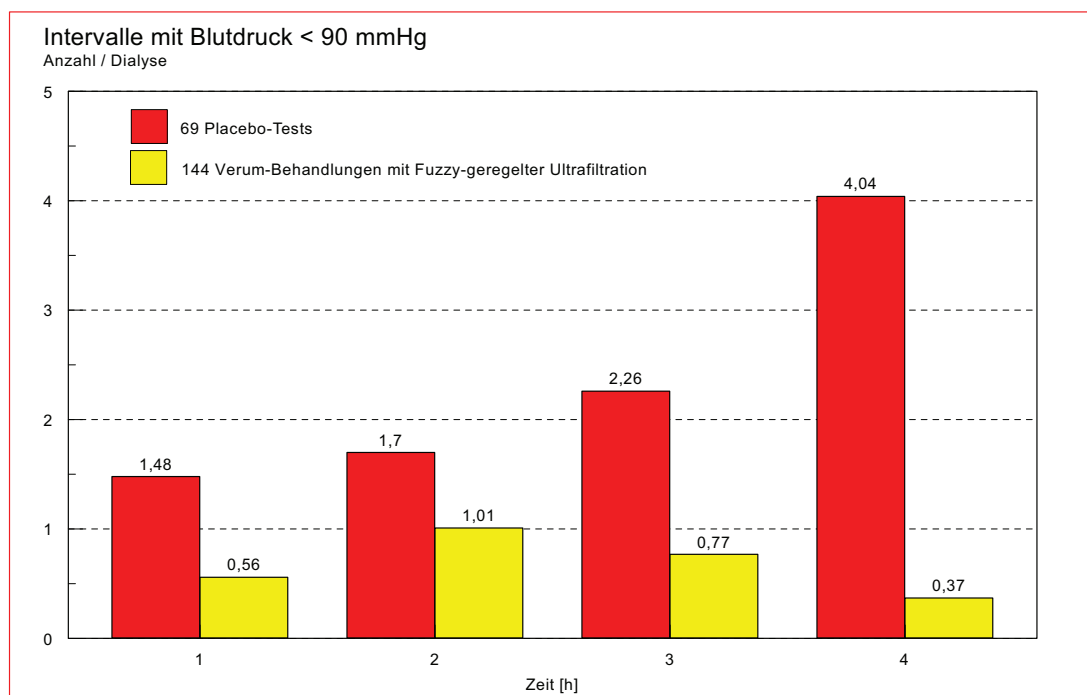


Bild 16 Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle bei FC geregelter UF im Vergleich mit Placebo modifiziert nach Röher (124)

4.6 Simultane Fuzzy-Controller geregelte Ultrafiltration und Infusion

Die Fuzzy-Controller geregelte UF und die Fuzzy-Controller geregelte Infusion von 20%iger NaCl-Lösung verkörpern verschiedene Strategien einer Biofeedback-geregelten Dialysesteuerung. In einem weiteren Schritt wurde überprüft, ob es qualitative Unterschiede zwischen beiden Therapieoptionen gibt.

Die Abbildung 17 stellt die Ergebnisse dar.

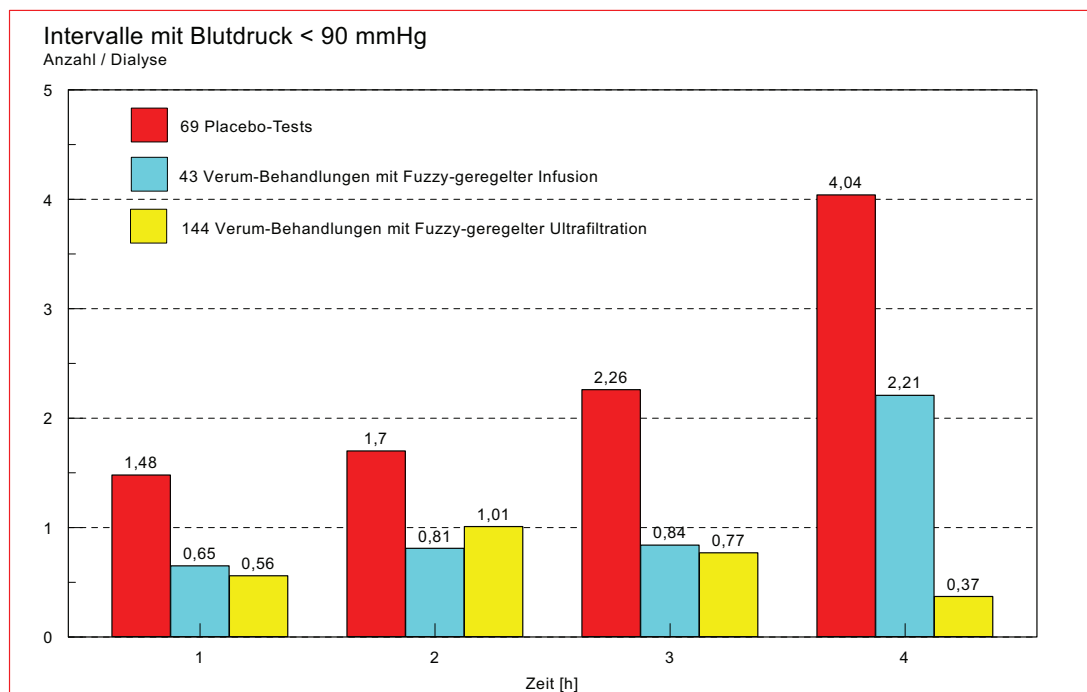


Bild 17 Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle bei FC geregelter UF bzw. FC geregelter 20%iger NaCl-Infusion
modifiziert nach Röher (124)

Die Anzahl hypotoner Intervalle wurde durch beide Regelungsmethoden signifikant reduziert – für die Fuzzy-Controller geregelte Infusion um 49 – 62 % über die gesamte Behandlungsdauer. Da hierbei auch eine feststehende UFR zum Einsatz kam, stieg die Anzahl symptomatischer Blutdruckabfälle im Dialyseverlauf von der ersten bis zur vierten Stunde ähnlich wie bei den Placeboversuchen an. Die meisten symptomatischen Ereignisse traten in der vierten Stunde auf.

Anders sah es bei der Fuzzy-Controller geregelten Ultrafiltration aus. Hier gab es in der zweiten Hälfte der Behandlung eine fallende Tendenz und vor allem in der vierten Stunde eine deutliche Reduktion hypotoner Ereignisse. Die durchschnittliche

Anzahl betrug in der vierten Stunde 0,37 hypotone Episoden gegenüber 4,04 bei den Placebobehandlungen – eine Abnahme um 92 %.

Der Vergleich der Optionen Fuzzy-Controller geregelte Infusion mit der FC geregelten UF für diesen Zeitabschnitt ergab ebenfalls deutliche Unterschiede zugunsten der UF-Regelung: 0,37 Episoden versus 2,21 bedeuteten eine Abnahme um 83 %.

Die Fuzzy-Controller geregelte Ultrafiltration weist somit gegenüber den anderen Methoden mit Abstand die geringste Zahl hypotoner Intervalle auf.

In einem weiteren Untersuchungsschritt wurde die Kombination aus beiden Interventionsmöglichkeiten untersucht. Die Ultrafiltrationsregelung war wie oben dargestellt am wirksamsten hinsichtlich der Blutdruckstabilisierung. Allerdings könnte das voreingestellte UF-Ziel durch häufige Reduktion der UF-Rate bei häufigen RR-Abfällen während einer Dialysesitzung gefährdet werden bzw. eine Verlängerung der Dialysezeit mit den entsprechenden logistischen Problemen erforderlich machen.

Hier bietet sich die Kombination mit der Cocktail-Infusion und deren unmittelbaren Effekt auf Refilling, Blutvolumen und damit Kreislaufstabilisierung als additiver Kombinationspartner an. Die Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse.

Es kam zu einer weiteren Abnahme hypotensiver Ereignisse über die gesamte Behandlungszeit von 8 % für die erste HD-Stunde, 24 % für die zweite, 50 % für die dritte und 43 % für die vierte Behandlungsstunde. Somit verbesserte eine Kombination aus beiden Interventionsmöglichkeiten die Kreislaufstabilisierung additiv. Gegenüber der Fuzzy-Controller gesteuerten UF-Regelung kam es in der Summe über allen Behandlungsstunden zu einer nochmaligen 30%igen Abnahme von RR-Intervallen < 90 mmHg von durchschnittlich 2,7 Episoden/HD auf 1,89 Episoden/HD.

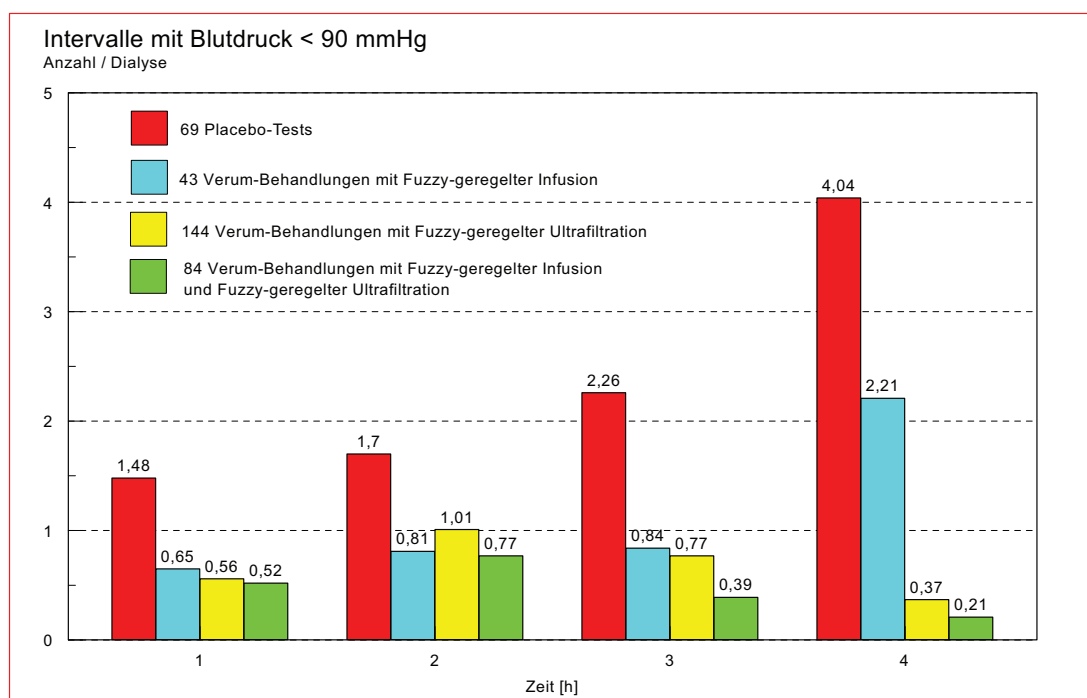


Bild 18 Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle bei *simultaner* FC geregelter UF + 20%iger NaCl-Infusion
modifiziert nach Röher (124)

4.7 HD mit Fuzzy-Controller geregelter Leitfähigkeitsänderung

Ausgehend von eigenen Erfahrungen mit der Fuzzy-Controller geregelten Infusion von hyperosmolarer NaCl-Lösung musste zur Optimierung der Regelbasis für die Dialysat-LF-Regelung erforscht werden, ob der Mittelwert der Dialysat-Leitfähigkeit über einen Zeitraum von 20 Minuten (4 Messungen) als Führungsgröße für die automatische Regelung geeignet ist. Aus bisherigen Untersuchungen (siehe 4.2) war

für Infusionen ein Anstieg des Blutvolumens um durchschnittlich 2,9 % mit einer Wirkdauer von ca. 35 Minuten ermittelt worden.

Die automatische Regelung der Dialysat-Leitfähigkeit ergab unter klinischen Bedingungen maximale Blutvolumenerhöhungen von bis zu 2,8 % und war somit mindestens gleichwertig. Die ausgeprägte Korrelation zwischen den Anstiegen des Blutvolumens und den 20-Minuten-Mittelwerten der Dialysatleitfähigkeits-Erhöhung bestätigte die weitgehend gleichen kinetischen Beziehungen (125).

Aufgrund der nahezu unbehinderten Passage des Natrium-Ions durch die Dialysator-membran erforderte die Dialysat-LF-Regelung deshalb keine grundsätzlichen Veränderungen der Regelcharakteristiken gegenüber der Infusionsregelung.

Da die Fuzzy-Controller geregelte UF-Rate im ersten Behandlungsabschnitt mit maximalen UF-Raten von 200 % der durchschnittlichen UF-Rate programmiert ist, wurde auch die Dialysat-Leitfähigkeit in diesem Abschnitt auf 16,5 mS/cm eingestellt, um das Refilling intravasal zu steigern. (Die Standard-LF betrug bei unseren Untersuchungen 14,3 mS/cm). Der durch die erhöhte LF erzeugte Natriumüberschuss in der ersten Behandlungsphase wurde durch Leitfähigkeitsänderung auf den Basiswert in den letzten beiden Dialysestunden wieder abgebaut, um die bereits erwähnten Gefahren einer positiven Natriumbilanz für den Patienten zu vermeiden.

Es wurden drei Versuchsserien (Behandlungsprotokolle A-B-C) mit 198 Einzelbehandlungen an 25 Patienten (Alter: 58-81 Jahre), die sich alle länger als 6 Monate im chronischen HD-Programm befanden, ausgewertet. Einige Patienten waren bei mehreren Versuchsserien beteiligt. Die Dialysatzusammensetzung betrug Na^+ 143 mmol/l, ionisiertes Ca^{2+} 1,75 mmol/l, Bikarbonat 35 mmol/l, K^+ 2, 3 oder 4 mmol/l je nach klinischer Erfordernis. Die Temperatur des Dialysates betrug 36 °C.

Für die quantitative Bewertung des Natriumtransfers zwischen Dialysat- und Blutkompartiment wurde die Proportionalität zwischen den am Dialysegerät eingestellten Leitfähigkeitswerten und den tatsächlichen Natriumkonzentrationen überprüft. Aufgrund der hohen Signifikanz ($p < 0,001$) und der geringen Unterschiede für die verschiedenen Kaliumkonzentrationen wird im Folgenden für den Zusammenhang zwischen den eingestellten Leitfähigkeitswerten und den Natriumkonzentrationen im Dialysat die Proportion $1 \text{ mS/cm} \sim 10 \text{ mmol/l}$ verwendet (125).

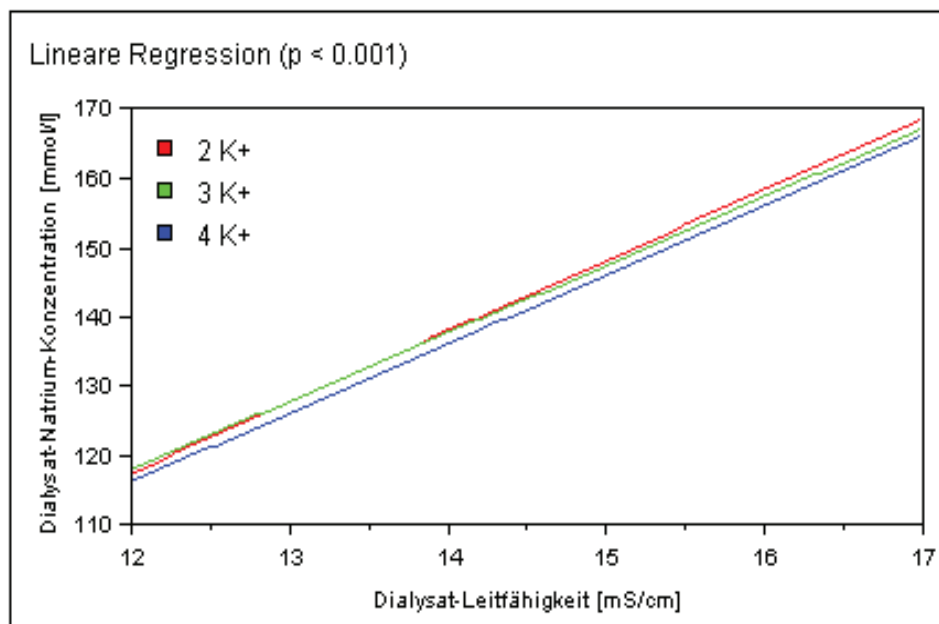


Bild 19 Regression zwischen Dialysat-Leitfähigkeit und Dialysat-Natrium-Konzentration für verschiedene Kalium-Konzentrationen (125)

4.7.1 Protokoll A: festprogrammierte Änderung der Leitfähigkeit

Es wurden 12 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren und überwiegend diabetischer Nephropathie als Grundkrankheit aus dem chronischen HD Programm entweder mit Standard-HD und einer konstanten Dialysat-Natrium-Konzentration von 143 mmol/l bzw. mit dem in der Abbildung 4 dargestellten Profil behandelt. Die Serum-Natrium-Werte vor Dialyse unterschieden sich bei den Standard-HD und den gemäß Protokoll A durchgeführten Behandlungen nicht voneinander ($138,9 \pm 3,283$ mmol/l gegenüber $137,1 \pm 3,121$ mmol/l).

Während der Therapie mit erhöhter LF stieg das Natrium erwartungsgemäß auf $146,7 \pm 3,4$ mmol/l an. Nach HD gab es aber keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Natrium Konzentrationen, obwohl es bei konstanter LF durchschnittlich etwas niedriger lag ($140,6 \pm 3,185$ mmol/l versus $141,4 \pm 1,465$ mmol/l; $p = 0,79$) (siehe Abbildung 20).

Somit kommt es mit dieser Dialysatmodifikation nicht zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Natrium bei den Patienten.

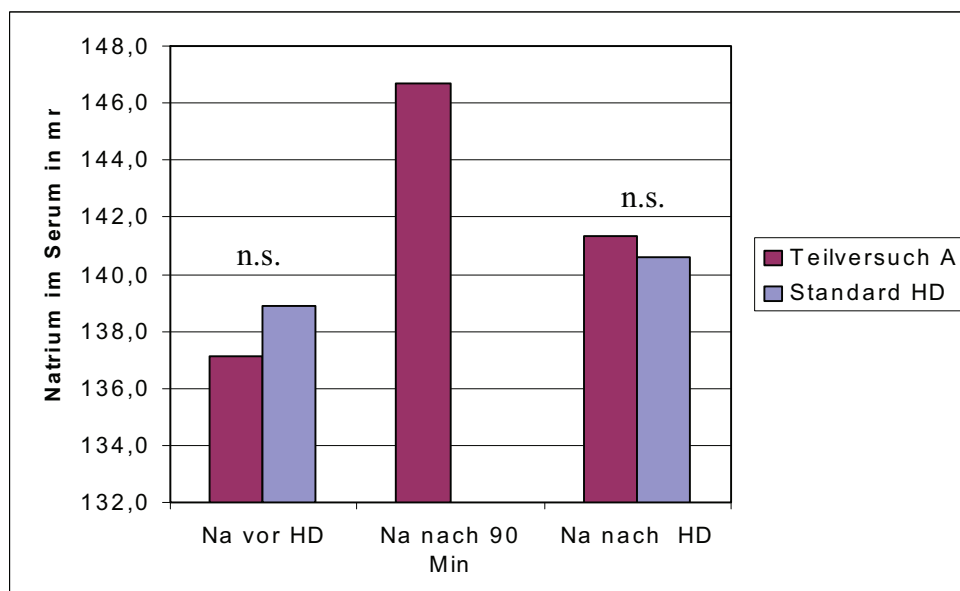


Bild 20 Natrium vor, während und nach Dialyse bei Standard HD und modifizierter Leitfähigkeit

4.7.2 Protokoll B: stufenweise Änderung der Leitfähigkeit

Hier fand eine simultane FC-Regelung der UF-Rate unter festprogrammierter, stufenweiser Änderung der Leitfähigkeit des Dialysates in äquidistanten Abständen von 24 Minuten statt. Von einem Basiswert von 14,3 mS/cm wurde die Leitfähigkeit des Dialysates stufenweise um je 0,5 mS/cm (letzte Stufe 0,2) bis auf 17,0 mS/cm erhöht und für die letzten 60 Minuten der Behandlung wieder auf 14,3 reduziert.

Hiermit sollte ebenfalls überprüft werden, wie sich ein fest definiertes Leitfähigkeitsprofil auf prä- und postdialytische Natriumwerte des Patienten sowie eine interdialytische Gewichtszunahme auswirkt.

Es wurden die Dialysen von 7 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren und folgenden renalen Grund-Krankheiten ausgewertet (5x Diab. mell., 1x GN, 1x unklar).

Bei den $n = 48$ gemäß Protokoll B durchgeführten HD kam es zu einem Natriumanstieg von $137,8 \pm 2,7$ mmol/l vor Behandlung auf $145,1 \pm 1,9$ bei maximaler Leitfähigkeit und einem Endwert von $141,8 \pm 2,4$ mmol/l. Im Vergleich zu Protokoll A führten ähnliche Natrium-Ausgangswerte zu einem vergleichbaren Spitzenwert und nahezu identischen Natriumkonzentrationen nach Dialyse.

Somit führte auch dieses Profil nicht zu einer nachweisbaren Änderung des Natriumtransfers gegenüber der Standard-HD mit fixer Dialysat-Leitfähigkeit.

Die interdialytische Gewichtszunahme (IDGZ) wurde bei ausgewählten Patienten zuerst ohne Leitfähigkeitsprofil und dann mit obiger Modifikation getestet. Während es ohne Profil durchschnittlich eine Gewichtszunahme zwischen den Dialysen von $1,975 \pm 0,827$ kg gab, waren es bei Profil B $1,985 \pm 0,944$ kg ($p = 0,9666$).

Um Unterschiede zwischen zwei- und dreitägigen Dialysepausen auszuschließen, wurde zusätzlich die IDGZ pro Tag analysiert: Sie betrug für Standard-HD $0,836 \pm 0,403$ kg/d und für profilierte HD $0,832 \pm 0,354$ kg/d ($p = 0,811$). Somit kam es durch den Einsatz des gewählten Profils nicht zu einer signifikanten Gewichtszunahme zwischen den Dialysen. Die Tabelle 4 stellt diese Ergebnisse noch einmal zusammenfassend dar.

Tabelle 4 Veränderungen des Serumnatrium und des Gewichtsverlaufes mit und ohne Modifikation der Dialysat-Leitfähigkeit

Anzahl HD	LF-Profil B 0 = ohne 1 = mit	Na ⁺ vor mmol/l	Na ⁺ 60` vor Ende mmol/l	Na ⁺ nach mmol/l	IDGZ in kg	IDGZ/d in Kg/d
n = 54	0	138,9 ±3,3		140,6 ±3,2	1,975 ±0,827	0,836 ±0,403
n = 48	1	137,8 ±2,7	145,1 ±1,9	141,8 ±2,4	1,985 ±0,944	0,832 ±0,354

IDGZ interdialytische Gewichtszunahme

4.7.3 Protokoll C: simultane Fuzzy-Controller geregelte UF + LF

Zum Einsatz kam der Fuzzy-Controller mit der entsprechenden Software für simultane Regelung der Ultrafiltrationsrate und Dialysat-Leitfähigkeit. Diese wurde in allen Behandlungen nach jeder Blutdruckmessung manuell auf den vom Fuzzy-Regler ermittelten Wert eingestellt, da das Dialysegerät noch keine online Anwahl ermöglicht.

Es wurden 32 Behandlungen bei 9 Patienten ausgewertet. 7 Frauen und 2 Männer mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren (Min. 33, Max. 73) wurden in die Untersuchungen einbezogen. Die zugrunde liegenden nephrologischen Diagnosen waren 6x diabetische Nephropathie, 2x PN und einmal unklare Nierenerkrankung.

Ein typisches Beispiel für einen solchen Behandlungsverlauf zeigt Abbildung 21.

Der Fuzzy-Controller ermöglichte zu Behandlungsbeginn eine UF-Rate von 200 % (hier 1.555 ml/h). Ab der 75. Minute der HD kam es zu einem Abfall des systolischen RR (BPsys) in den Regelbereich des FC-Reglers. Die UF-Rate (blaue Säulen) wurde reduziert und eine Leitfähigkeitserhöhung (braune Säulen) durchgeführt. Nach Durchbrechung des Trends des fallenden Blutdrucks erfolgte eine erneute Erhöhung der UF-Rate, um das Gesamtultrafiltrationsziel zu erreichen. Ab der 135. Minute der HD waren durch die initial geschaffene „UF-Reserve“ nur noch kreislaufschonende Raten von 325 ml/h notwendig. Ein erneuter Blutdruckabfall postprandial konnte durch nochmalige kurzzeitige Erhöhung der LF aufgefangen werden.

Definitionsgemäß blieb die Dialysatnatriumkonzentration in den letzten 60 Behandlungsminuten konstant.

Käme es hier zu erneuten Blutdruckabfällen (in diesem Beispiel nicht der Fall), bliebe nur die nochmalige Reduktion der UF-Rate mit der Folge einer Verlängerung der Dialysedauer und/oder des Nichterreichens des UF-Gesamtzieles und/oder der Einsatz anderer Maßnahmen zur Blutdruckstabilisierung übrig.

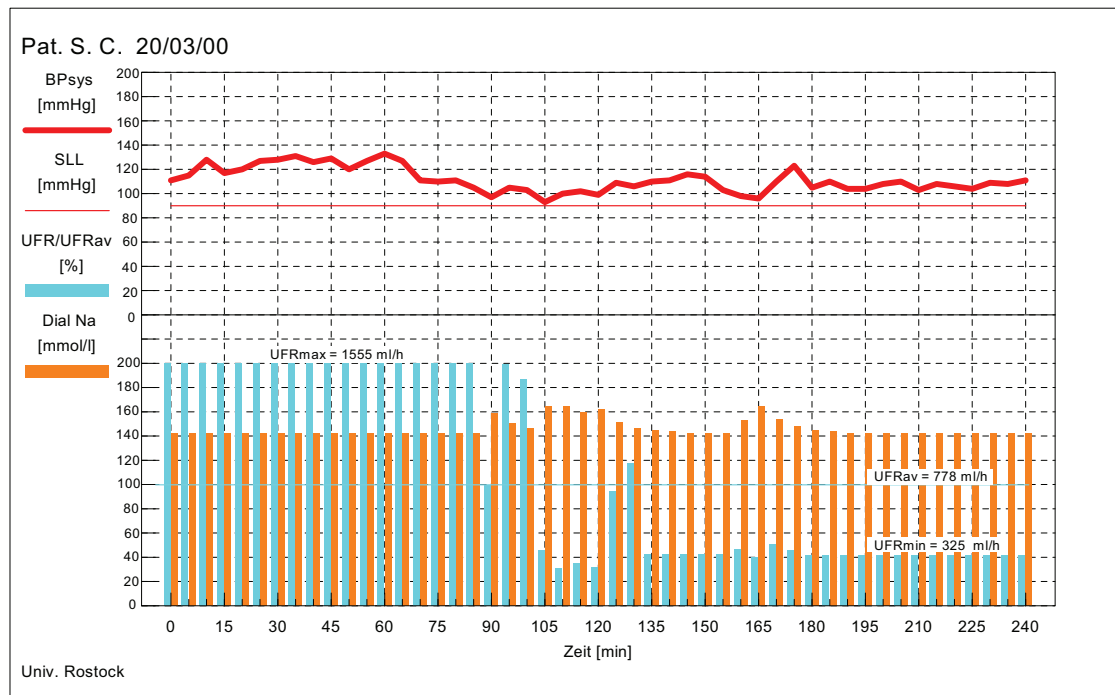


Bild 21 Beispiel einer Behandlung mit *simultaner* FC-Regelung der UF-Rate und der Dialysat-Leitfähigkeit

BPsys	systolischer Blutdruck
SLL	Systolic Low Limit
UFRmax	200 % der erforderlichen UFR
UFRav	erforderliche UFR
UFRmin	resultierende UFR zum Dialyseende
Dial Na	Natrium-Konzentration im Dialysat

Die Ergebnisse der simultanen FC-Regelung von Ultrafiltration und Dialysat-Leitfähigkeit sind in Abbildung 22 eigenen Ergebnissen früherer Untersuchungen mit:

FC geregelter 20%iger NaCl-Infusion	(blaue Säulen)
FC geregelter Ultrafiltration	(gelbe Säulen)
simultaner FC geregelter 20%iger NaCl-Infusion + UF	(grüne Säulen)
simultaner FC geregelter Dialysat-LF + UF	(orange Säulen)

gegenübergestellt.

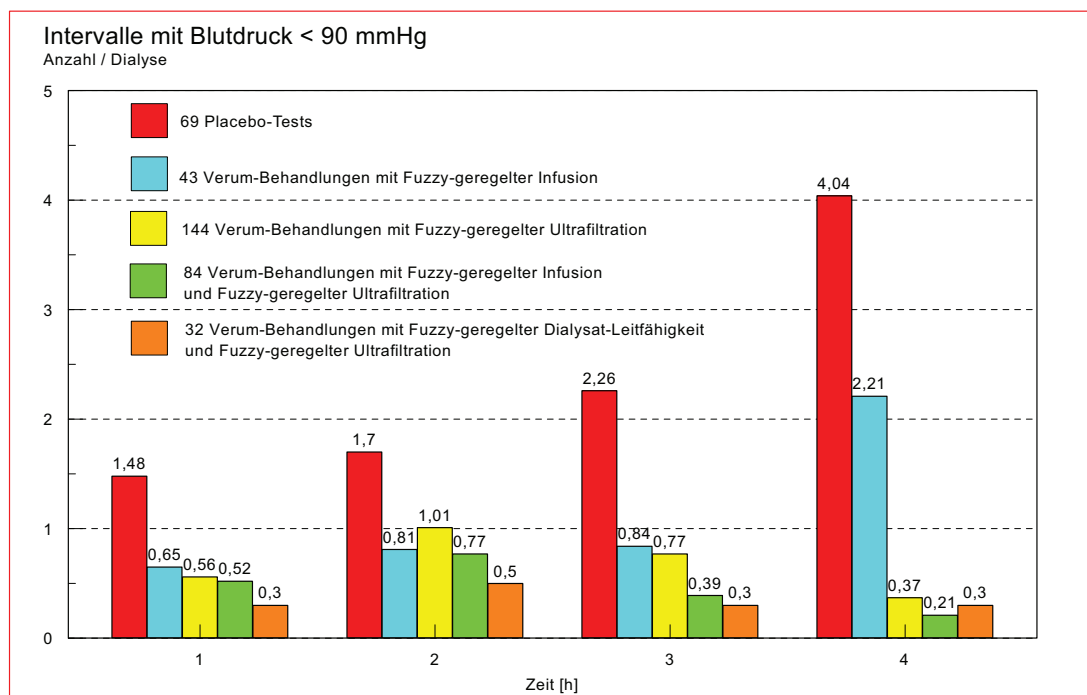


Bild 22 Häufigkeitsverteilung der Blutdruckabfälle bei *simultaner* FC geregelter UF + Dialysat-LF aus Röher (125)

Für die simultane Regelung von UF und LF ergibt sich in der ersten bis dritten Dialysestunde gegenüber allen anderen Methoden die geringste Anzahl von Blutdruckabfällen. In der vierten Stunde lag die Anzahl von Blutdruckabfällen mit dieser Regelung oberhalb der Kombination FC geregelter 20%iger NaCl-Infusion + UF.

Die Erklärung liegt in dem methodischen Ansatz, in den letzten 60 Minuten der Behandlung keine Erhöhung der Leitfähigkeit mehr zu gestatten – im Gegensatz zur hyperosmolaren NaCl-Infusion, die keiner solchen Restriktion unterlag.

Mit dieser Modifikation gelang es, einen ungünstigen Einfluss auf den Kochsalzhaushalt des Patienten zu vermeiden, wie die Versuchsserien A und B belegen. Es resultierte kein signifikanter Anstieg des Serum- Na^+ nach Dialyse und keine Zunahme des interdialytischen Gewichts. Ein weiteres Ergebnis der Untersuchungen soll nicht unerwähnt bleiben:

Der Fuzzy-Controller ist so programmiert, dass bei tendenziellem Blutdruckabfall erst die Ultrafiltration reduziert und nur bei nicht adäquater Kompensation die Leitfähigkeit erhöht wird. Bei den 32 auswertbaren Behandlungen gemäß Protokoll C kam es bei 18 HD ausschließlich zu einer FC geregelten Ultrafiltration, da hiermit eine ausreichende Blutdruckstabilisierung erreicht wurde. Nur in 14 Behandlungen, d.h. 43 %, war eine zusätzliche Leitfähigkeitserhöhung erforderlich. Auch dieses ist ein gravierender Unterschied zu festen Leitfähigkeitsprofilen mit den potentiellen Gefahren der unzureichenden Kochsalzelimination.

Im Vergleich zur Standarddialyse wurde die Häufigkeit von Blutdruckabfällen von durchschnittlich 9,5 Ereignissen/HD auf 1,4 Ereignisse/HD reduziert.

Das heißt, es traten nur ca. 15 % hypotensiver Episoden gegenüber einer Standard-HD auf.

Nicht nur die Anzahl solcher Begebenheiten sondern auch die Tiefe des RR-Abfalls konnte reduziert werden.

Während bei der Standard-HD 3,4 Episoden mit $\text{RR Min} < 80 \text{ mmHg}$ und 1,8 Ereignisse mit $\text{RR Min} < 70 \text{ mmHg}$ beobachtet wurden, sank dieser Anteil auf 0,3 bzw. 0,06 unter FC geregelter UF+ LF.

Das entspricht einer Reduktion solcher schwerwiegenden Kreislaufdepressionen um 91 % bzw. 97 %! Dieses dürfte wesentlich zur besseren Verträglichkeit der FC geregelten Dialyse beitragen.

5 Diskussion

Patienten im regulären Dialyseprogramm werden immer älter und sind damit von verschiedenen Ko-Morbiditäten betroffen. Somit werden trotz Weiterentwicklungen auf dem Dialysesektor mit biokompatibleren Filtern und Systemen, modernen Geräten, optimierten Behandlungsregimes, ultrareinem Dialysat, innovativen Pharmaka u.a. dialyseassoziierte Komplikationen nicht weniger werden. Hypotensive Episoden an der Dialyse treten in 10-20 % der Behandlungen auf und stellen somit das Hauptproblem dar (20,32,55,56). Ihr Auftreten ist vor allem assoziiert mit höherem Lebensalter und Diabetes mellitus als renaler Grunderkrankung (164).

Auf der anderen Seite gibt es umfangreiche klinische Erfahrungen, wie mit Blutdruckabfällen umzugehen ist. Das Dialysegerät kann hinsichtlich verschiedener Parameter wie Ultrafiltrationsrate, Leitfähigkeit u.a. programmiert werden, um symptomatische Blutdruckabfälle zu vermeiden oder zu behandeln.

So lag es nahe, über eine Biofeedback-Regelung eine Verbindung zwischen

Patient – Blutdruckgerät – Fuzzy-Controller – und HD-Gerät

herzustellen, um direkt Einfluß auf diese Parameter zu nehmen. Ziel war eine Blutdruckstabilisierung, die Vermeidung kritischer RR-Abfälle und damit eine Erhöhung des Dialysekomforts für die Patienten.

Symptomatische Blutdruckabfälle besitzen nicht nur einen Kurzzeiteffekt auf das Befinden des Patienten während und nach der Dialyse, sie haben auch einen Einfluß auf die Mortalität. Shoji et al. fanden bei 1244 Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem niedrigsten intradialytischen systolischen Blutdruck und der 2-Jahresmortalität, der auch bei einer multivariaten logistischen Regression adjustiert nach Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, UF-Rate und anderen prognostischen Faktoren bestehen blieb (149). Andere Arbeitsgruppen konnten einen ähnlichen Zusammenhang herausarbeiten (62,145,163,177). Als Ursachen werden hypotonieinduzierte myokardiale oder cerebrale Ischämien, das Auftreten kardialer Arrhythmien und andere Faktoren angesehen. Eine wesentliche Rolle spielt offenbar auch die niedrigere Dialysedosis, die solche Patienten aufgrund häufiger vorzeitiger Therapieabbrüche im Rahmen ihrer symptomatischen Blutdruckabfälle

erhalten und/oder eine latente Überwässerung durch Nichterreichen des Therapiezieles. Die Prävention solcher Ereignisse besitzt somit eine enorme Bedeutung.

Eine entscheidende Rolle für die Entstehung der Blutdruckabfälle spielt sicher die Hypovolämie, bedingt durch den unphysiologischen Flüssigkeitsentzug innerhalb der kurzen Dialysezeit. Der Abfall der Plasmaosmolalität mit dem gestörten Flüssigkeitstransfer von extravasal nach intravasal und dem dadurch unzureichenden Refilling verschärft das Volumendefizit im Gefäßsystem.

Weitere Faktoren sind:

- ein Abfall der kardialen Pumpfunktion,
- eine fehlende oder inadäquate Antwort des autonomen Nervensystems,
- eine Imbalance vasoaktiver Substanzen (8,12,26,27,29,33,36,38,71,112,161).

Die Gründe dafür sind vielfältig und sollen im Folgenden diskutiert werden.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass der Blutdruck durch das Herz-Kreislaufsystem mittels verschiedener Mechanismen bis zu einem bestimmten Limit aufrechterhalten werden kann. Obwohl durchschnittlich ein Plasmavolumen eines Patienten (ca. 3000 ml Flüssigkeit pro HD-Sitzung) ultrafiltriert wird, sinkt das Blutvolumen nur um 5-20 % (79). Hier wirkt der Flüssigkeitsstrom von extravasal in das Gefäßsystem volumenstabilisierend. Dieses Refilling ist abhängig vom Dialysat- Na^+ und verbessert sich mit erhöhtem Serum-Albuminspiegel und damit erhöhtem onkotischem Druck. Die klinische Beobachtung, dass vor allem malnutrierte Patienten mit erniedrigtem Serum-Albumin zu heftigen Blutdruckabfällen neigen, unterstreicht dieses. Bei überwässerten Patienten ist das Refilling ebenfalls erhöht. So tolerieren diese auch höhere UF-Raten ohne Blutdruckprobleme, weil ein erhöhter interstitieller Druck den Flüssigkeitstransfer nach intravasal verbessert (96).

Die Höhe dieser Refilling-Rate haben Schneditz et al. anhand der Änderungen des Blutvolumens sowie der Blut- und Plasmadichte während der Ultrafiltration bei der Dialyse an 13 Patienten mit 600 - 960 ml/h ermittelt (144). Gemäß des Starling-Mechanismus ist dieser Flüssigkeitstransfer abhängig von der Summe der kolloidosmotischen und hydrostatischen Druckdifferenzen und dem Filtrationskoeffizienten der Kapillarwand, den die Autoren mit 5,6 ml/Minute x mmHg normiert auf 50 kg Körpertrockenmasse ermittelt haben. Den Proteingehalt der

Refillingflüssigkeit, den die Untersucher mit ca 7,0 Gramm pro Liter bestimmt haben, erklären die Autoren mit „solvent drag“ während des Übertrittes von Flüssigkeit nach intravasal aus dem Interstitium, wo die Eiweißkonzentration ca. 20 g/l beträgt.

Enzmann et al. (43) ermittelten ein durchschnittliches Refilling von 430 ml/h. Dieser Wert war direkt proportional abhängig von der notwendigen UF-Rate, dem Serum-Eiweiß, der Dialysat- Na^+ -Konzentration und einer Überwässerung des Patienten.

5.1 Rolle des Natrium

Natriumchlorid ist eine der einfachsten chemischen Verbindungen. Seine Bedeutung für das Leben wurde bereits sehr frühzeitig erkannt. Plinius der Ältere schrieb in seiner „Naturalis Historia“ „Totis corporibus nihil esse utilius sale et sole“ (Sonne und Salz sind unentbehrlich für alles Leben) (114).

Der vorgeschichtliche Mensch, der sich hauptsächlich von der Jagd ernährte, nahm mit seiner Beute „isotonisch“ immer genug Salz mit der Nahrung auf. Mit dem Ackerbau in der Jungsteinzeit kam der erste Salzangel der Geschichte auf, und man begann salzhaltiges Meer- und Quellwasser zu verdampfen, um so den lebensnotwendigen Bedarf zu stillen. Auch einer der berühmtesten deutschen Dichter hat sich über das Salz geäußert: „Über alles preis, ich den gekörnten Schnee, die erst, und letzte Würze jeden Wohlgeschmacks, das reine Salz, dem jede Tafel huldigt.“ (Johann Wolfgang von Goethe)

Eine der frühesten Beschreibungen bezüglich der medizinischen Bedeutung des Salzes stammt aus dem alten China – bereits vor 4500 Jahren beobachtete man dort, dass eine hohe Salzzufuhr den Puls verstärkt (37). Heute weiß man, dass die Blutdruckantwort auf diätetische Salzzufuhr interindividuell sehr unterschiedlich ausfällt und von kombinierten Effekten endogener und exogener Einflüsse abhängt (22,61).

Natrium ist das wichtigste osmotische Agens im Extrazellulärraum. Während hier die Konzentration um 142 mmol/l beträgt, liegt sie intrazellulär nur bei ca 10 mmol/l. Somit definiert der Natriumgehalt die Größe des Extrazellulärvolumens (EZV). Unter physiologischen Bedingungen besteht ein osmotisches Gleichgewicht zwischen EZV und Intrazellulärvolumen (IZV). Dieser Zustand entspricht auch der prädialytischen Situation des Patienten. Bei einer Veränderung dieses Gleichgewichtes z.B. während

der Dialyse mit Absenkung der Natriumkonzentration extrazellulär, kommt es zu einer Flüssigkeitsverschiebung nach intrazellulär mit einer Verkleinerung des Intravasalvolumens und damit der Gefahr von symptomatischen Blutdruckabfällen sogar ohne zusätzlichen Flüssigkeitsentzug durch die programmierte Ultrafiltration am HD-Gerät. Intrazellulär kommt es zu einer Volumenexpansion. Dieses Zellödem führt dann zu einem klinisch nachweisbaren Dysäquilibrium. Steigt dagegen die Na^+ -Konzentration im EZV, finden die umgekehrten Flüssigkeitsverschiebungen von intra- nach extrazellulär statt. So wird das „Refilling“ verbessert und das Intravasalvolumen stabilisiert.

In den 60er und 70er Jahren hatte man die Dialyse mit einem niedrigen Dialysat-Natrium durchgeführt (hypoosmolar in Relation zum Plasma). Hier wurden vorrangig hypertensive Patienten über einen wegen der noch mangelnden Dialyseeffektivität langen Behandlungszeitraum von 8-10 Stunden therapiert. Eine durch Transmembrandruck gezielt gesteuerte Ultrafiltration war nicht möglich – Diffusion und Osmose waren die physikalischen Prinzipien zur Entfernung des interdialytisch aufgenommenen Flüssigkeits- und Kochsalzüberschusses.

In den 70er Jahren gestattete die Konstruktion neuer Dialysatoren mit größeren Oberflächen und vor allem von Dialysegeräten mit volumenkontrollierter Ultrafiltration eine Verkürzung der Behandlungszeiten und Lockerung der strengen Diätrestriktionen. Die Konvektion wurde der hauptsächliche Entgiftungsvorgang. Das hyponatriämische Dialysat früherer Jahre verursachte nun ein neues Krankheitsbild – das „Dysäquilibrium-Syndrom“ mit Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und Muskelkrämpfen. Ausgelöst durch rasche osmotische Imbalancen zwischen den verschiedenen Kompartimenten über Elektrolyt- und Urämetoxinverschiebungen kann es bis zum Hirnödem kommen. Da ein osmotischer Gradient zur Elimination von Flüssigkeit und Kochsalz aus dem Patienten aufgrund der volumenkontrollierten, druckgesteuerten Systeme nicht mehr erforderlich war, lag es nahe, die Dialysat-Natrium-Konzentration in physiologische Bereiche zu erhöhen.

Jeder Dialysepatient ist dem Dialysat ausgesetzt und NaCl ist das häufigste Molekül in dieser Lösung. Trotzdem gibt es bis heute keinen Konsens, welche Konzentration oder Osmolalität die optimale für die Behandlung ist (45).

Mit Einführung immer kürzerer Behandlungszeiten kamen die Probleme symptomatischer Hypotension durch hohe Ultrafiltrationsraten zum Tragen. Wehle et al. (170) machten dann die bedeutende Beobachtung, dass sequentielle

Ultrafiltration ohne gleichzeitige Dialyse den Entzug großer Flüssigkeitsvolumina ohne Blutdruckeinbrüche erlaubte. Ein wichtiger Grund dafür dürfte der ausbleibende Flüssigkeitsshift von intravasal nach intrazellulär sein. Aufgrund des fehlenden osmotischen Gradienten, der sonst bei einer regulären Dialyse zwischen Dialysat und Blut besteht, kommt es nicht zu einer Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes der Ultrafiltration durch osmotische Verschiebungen von intravasal nach interstitiell/intrazellulär. Die bessere Kreislaufverträglichkeit der Hämofiltration könnte auch daher rühren, dass umgekehrt ein verstärkter Flüssigkeitstransfer von intra- nach extrazellulär stattfindet – bedingt durch die reduzierte Harnstoff-Clearance bei der HF und dem dadurch höheren intravasalen osmotischen Druck (36).

Im Gegenzug kann man daraus schließen, dass Maßnahmen, die zu einem Anstieg der Osmolarität im Dialysat führen, Hypotension vermeiden helfen. Der einfachste Weg ist natürlich die Anhebung der Natrium-Konzentration im Dialysat. So haben schon vor vielen Jahren van Stone et al. (168) einen stärkeren Abfall des Plasmavolumens bei Einsatz von hypotonem Dialysat (20 % Abfall des PV) gegenüber hypertotoner Spüllösung (12 % Abfall des PV) nachgewiesen. Die Angst vieler Nephrologen vor übermäßigem Durst der Patienten nach einer solchen Behandlung mit der Folge zusätzlicher interdialytischer Gewichtszunahme und einer Verschlechterung des Hypertonus oder Zunahme der Herzinsuffizienz ist nicht unbegründet. Interdialytische Gewichtszunahmen und der mittlere diastolische Blutdruck im 24-h-RR-Profil stiegen mit zunehmender Dialysatnatriumkonzentration an (16,46,152,173).

Die prädialytische Serum- Na^+ -Konzentration der Patienten ist ein relativ konstanter Wert. Ein Auslenken des osmotischen „Setpoint“ durch erhöhte postdialytische Natriumwerte wird von den Dialysepatienten über erhöhte interdialytische Flüssigkeitsaufnahmen ausgeglichen. Deshalb sollte die „basale“ Dialysatnatriumkonzentration individualisiert werden (35). Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die trotz höherer interdialytischer Gewichtszunahmen und höherer Ausgangs- Na^+ -Werte gleiche postdialytische Gewichte und Prädialyse-Blutdruckwerte ermittelten. Die Dialysen selbst wurden wegen signifikant weniger hypotensiver Episoden und einem geringeren Auftreten unerwünschter Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und/oder Muskelkrämpfen deutlich besser vertragen (14,30,58,147).

In einer interessanten klinischen Versuchsserie mit online Messung des Serum Na^+ während der Dialyse konnte die Arbeitsgruppe um Yanai et al. (175) nachweisen, dass bei HD-Behandlungen mit hypotensiven Episoden ein Abfall des Serum- Na^+ um durchschnittlich $0,6 \pm 1,2$ mmol/l auftrat, während die gleichen Patienten während einer stabilen Behandlung einen Anstieg des Serum- Na^+ um $0,3 \pm 1,6$ mmol/l aufwiesen. Die UF-Raten waren vergleichbar. Wenn nun in einem zweiten Schritt bei Abfall des Serum- Na^+ das Dialysat- Na^+ erhöht wurde, sank die Anzahl hypotensiver Ereignisse von 28 auf 14 %.

Deshalb sollte aus unserer Sicht eine „adäquate“ Natrium-Konzentration im Dialysat so gewählt werden, dass ein Abfall der Plasmaosmolalität aufgrund der Austauschvorgänge zwischen Blut und Dialysat möglichst vermieden wird.

Der Siebkoeffizient für Na^+ beträgt 0,946, sodass bei der Ultrafiltration mit jedem Liter Flüssigkeit eine der Plasmakonzentration vergleichbare Menge Natrium entzogen wird. Die Menge osmotisch wirksamer Substanzen, die während einer HD durch Cocktailgaben infundiert wurde, erscheint bemerkenswert hinsichtlich ihrer absoluten Menge – sie ist zu vernachlässigen, wenn sie mit der durch die UF entzogenen in Beziehung gesetzt wird.

Der transzelluläre Flüssigkeitsshift verursacht durch Änderungen der Osmolalität ist relativ gering und unbedeutend im Verhältnis zu den transkapillären Flüssigkeitsverschiebungen verursacht durch die Ultrafiltration (4).

Die tägliche Na^+ -Zufuhr über die Nahrung beträgt ca. 100 mmol/d und die Flüssigkeitszufuhr 1-1,5 Liter. Die während der Dialyse entfernte Menge an Kochsalz und Flüssigkeit muss auch diese Ratio aufweisen, um einen asymptomatischen Gewichtsverlust herbeizuführen, d.h. Na^+ - und Freiwasserentzug müssen voneinander dissoziieren (91).

Unsere Untersuchungen konnten ebenfalls beweisen, dass Änderungen der Dialysat- Na^+ -Konzentration, entweder durch Änderung der Leitfähigkeit oder Gabe von hyperosmolarer Na^+ -Lösung in Form der „Cocktails“ einen positiven Effekt auf die Blutdruckstabilität haben.

Die Erhöhung der Dialysat-Leitfähigkeit auf 170 mS/cm konstant über die Behandlung bewirkt einen Anstieg des Serumnatriums auf 150 mmol/l wie grundlegende Untersuchungen zeigten (82,95,142).

Dieses führt auf Dauer zu einer positiven Natriumbilanz des Patienten mit der Folge einer zunehmenden Flüssigkeitsüberladung mit den entsprechenden Konsequenzen.

Deshalb wurden natriumbilanzneutrale Leitfähigkeitsprofile entwickelt, die eine Natriumzufuhr während derselben Sitzung durch gezielte Leitfähigkeitsänderungen wieder rückgängig machen (120).

In der medizinischen Praxis haben sich diese Profile aber nicht generell bewährt, da sie individuelle Situationen der Patienten nicht berücksichtigen können (63,94).

Andere Autoren entwickelten mathematische Modelle zur Festlegung individueller Behandlungsparameter und erreichten in begrenztem Umfang eine Stabilisierung des Blutdruckverlaufes (28,52,108,113,132,136,137,165).

Allerdings sind diese Regelsysteme keine „closed-loop“-Systeme, da sie über keine blutdruckgeführte, Biofeedback-Regelung verfügen.

Es erfolgt während der HD keine Anpassung an intradialytische Änderungen von Stoff- und Flüssigkeitstransferraten zwischen EZV und IZV, die außerdem von kaum meßbaren Kenngrößen wie transvaskulärem Proteintransport, Volumencompliance, Permeabilitätskoeffizienten usw. abhängig sind (4).

Diese Probleme werden durch das Fuzzy-Controller geregelte, selbst adaptierende „closed-loop“ System vermieden, da der aktuelle Blutdruck und sein kurz- und mittelfristiger Trend als „Endglied“ aller dieser komplexen Vorgänge als Steuergröße für die UF-Rate und Dialysat-Leitfähigkeit verwendet wird (141).

Bei unseren Untersuchungen wurde bei simultaner Fuzzy-Controller geregelter UFR- + LF-Regelung nur in 40 % der Interventionen nach Anpassung der UFR zusätzlich eine Erhöhung der Leitfähigkeit notwendig. Das System war so programmiert, das mindestens 60 Minuten vor Behandlungsende wieder die Basis-Leitfähigkeit vorgegeben war. So kam es weder zu einem Anstieg des postdialytischen Serumnatriums noch zu einer interdialytischen Gewichtszunahme.

Die anderen Ionen des Dialysates dürfen ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden. In den letzten Jahren haben sich mehr und mehr Dialysat-Kalziumkonzentrate von 1,25 mmol/l durchgesetzt. Diese sollen das Risiko von Hyperkalziämien, induziert durch Vitamin D Therapie und kalziumhaltige Phosphatbinder senken. Auch der in jüngerer Zeit nachgewiesene Anstieg der Mortalität und Morbidität bei gestörtem Kalzium-Phosphatstoffwechsel (15,64,68,69,87,100,117) ist ein Argument für eine reduzierte Kalziumkonzentration im Dialysat.

Andererseits wurden bei Untersuchungen von van der Sande et al. (167) bzw. Kyriazis et al. (81) diese Dialysespüllösungen als Ursache für dialyseinduzierte Hypotonie identifiziert, da niedriges ionisiertes Calcium zu einer Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität führt. Die Arbeitsgruppe beobachtete einen Abfall des mittleren arteriellen Druckes um 15 %, des Cardiac Index um 12 % und des Schlagvolumenindex um 17 % bei einer Senkung der Dialysat-Kalziumkonzentration von 1,75 mmol/l auf 1,25 mmol/l und der Dialysat-Magnesiumkonzentration von 0,75 mmol/l auf 0,25 mmol/l. Dieser Effekt konnte durch eine Anhebung des Dialysat-Magnesiumspiegels auf 0,75 mmol/l in den meisten Fällen verhindert werden.

So ergibt sich auch aus dem potentiell höheren Risiko von symptomatischen Blutdruckabfällen unter kalziumreduzierten Dialysaten die Notwendigkeit, blutdruckstabilisierende Methoden wie die Fuzzy-Controller geregelte HD zu etablieren.

Neben der Abnahme des Blutvolumens spielt auch die kardiale Situation eine entscheidende Rolle bei der Entstehung kritischer Hypotonieereignisse. Detaillierte hämodynamische Untersuchungen intradialytischer hypotensiver Episoden erlauben die Schlussfolgerung, dass der Abfall der Auswurfleistung des Herzens vor allem durch einen Abfall der Vorlast und somit Herzfüllung induziert wird (33).

Ein großer Teil des Blutvolumens eines Menschen befindet sich im venösen Gefäßbett. Unter Einfluß vasoaktiver Hormone und dem sympathischen Nervensystem kann unter physiologischen Bedingungen der venöse Tonus an die Volumensituation angepaßt werden. Schon ein kleiner Abfall dieses Tonus bewirkt eine ausgeprägte Reduktion des venösen Rückstromes zum Herzen mit den entsprechenden Folgen.

Unter physiologischen Bedingungen wird ein Abfall des intravasalen Blutvolumens durch die venösen „low pressure Rezeptoren“, lokalisiert im Vorhof des Herzens und den Pulmonalvenen, detektiert (56). Im Ruhezustand unterdrücken diese Rezeptoren das Vasomotorenzentrum. Durch Volumenverlust wird die inhibitorische Aktivität reduziert und eine sympatotone Reaktion mit Erhöhung der Herzfrequenz und der myokardialen Kontraktilität ausgelöst. Es erfolgt eine Aktivierung des Renin Angiotensin Aldosteron Systems (12,60) sowie eine Reduktion der Splanchnikus- und peripheren Durchblutung (176).

Ein indirekter Beweis dafür ist der Blutdruckabfall von Dialysepatienten kurz nach einer Mahlzeit. Durch die Nahrungsaufnahme werden physiologische Vorgänge induziert, die eine vermehrte Durchblutung des Gastroenterons bewirken und den Kompensationsmechanismen für das Refilling entgegenwirken. Durch das Blutpooling im Splanchnikusgebiet kommt es zu einem relativen Volumenmangel mit konsekutivem Blutdruckabfall.

Einen nicht unerheblichen Einfluß auf das Blutdruckverhalten dürfte auch der arterielle Gefäßtonus spielen. Er ist unabhängig vom Venentonus und bewirkt auf jedem Level des kardialen Schlagvolumens einen bestimmten Blutdruck. Gesteuert wird der Gefäßtonus über das sympathische Nervensystem. Die vorrangig im Carotis-Sinus und Aortenbogen lokalisierten Barorezeptoren erfassen einen Abfall des arteriellen Blutdrucks und reduzieren dann analog zu den „low pressure“ Barorezeptoren im venösen Stromgebiet ihre hemmende Aktivität auf das Vasomotorenzentrum mit einem konsekutiven Blutdruckanstieg.

In der Regel wird der Sympatotonus unter der Dialyse aktiviert. Bei einigen Patienten, meistens Diabetikern mit multifaktoriell gestörtem autonomen Nervensystem oder Patienten mit β -Blockern in der Medikation, führt die Unterbrechung oder Hemmung dieser Regelkreise zu einem Abfall des Gefäßtonus mit einem nachfolgenden rasanten Blutdruckeinbruch unabhängig vom aktuellen Blutvolumen (29,112). Auch in der von uns untersuchten Patientenklientel mit Neigung zu plötzlichen symptomatischen Blutdruckabfällen waren die Diabetiker mit 58 % (28 von 48 Patienten) überrepräsentiert.

Die autonome Dysfunktion ist eine häufige Funktionsstörung bei Dialysepatienten und kommt bei bis zu 50 % der Patienten in mehr oder weniger starker Ausprägung vor (23,44,54). Verschiedene Funktionstests (Valsalva Manöver, Amylnitrat-Inhalation, Kaltwassertest, Herzratenvariabilität) tragen zur genaueren Lokalisation der Funktionsstörung bei. So zeigt ein normaler Kaltwassertest in Kopplung mit gestörtem Amylnitrat- oder Valsalvatest an, dass die Störungen bei Dialysepatienten vor allem den Barorezeptorbereich/afferenten Schenkel des autonomen Nervensystemes betreffen und diese Alterationen mit zunehmendem Alter der Dialysepatienten ansteigen (21,23,38).

Messungen der Herzratenvariabilität mittels spezieller HOLTER-Geräte bestätigen die bei hämodynamisch instabilen Patienten gefundene supprimierte Aktivität des autonomen Nervensystems. Bei einem plötzlichen Blutdruckabfall kommt es im

Vorfeld zu einer paradoxen sympathischen Hemmung und parasympathischen Aktivierung (8,26,32,112). Rubinger et al. wiesen nach, dass die Störungen des autonomen Nervensystems nicht nur während der Dialyse auftreten sondern auch im interdialytischen Intervall. In einer Regressionsanalyse waren Prädiktoren für symptomatische Blutdruckabfälle eine bestehende KHK des Patienten (Anamnese mit Myokardinfarkt, stattgehabter Koronarintervention bzw. typischen EKG-Veränderungen) oder eine linksventrikuläre Dysfunktion ($EF < 40\%$ in der Echokardiographie) (130). Die Prävalenz linksventrikulärer Hypertrophie bzw. Koronarsklerose ist bei niereninsuffizienten Patienten sehr hoch und wird von Foley et al. mit 70 % bzw. 40 % angegeben (47).

Leider sind diese Störungen schwer therapierbar. Bei starker Ausprägung besteht eine therapeutische Möglichkeit darin, vasokonstriktorisch wirkende Substanzen (wie z.B. Dopamin oder Noradrenalin) unter der Dialyse zu infundieren (57).

Einen alternativen Ansatz zur Stabilisierung hypotoniegefährdeter Dialysepatienten unternahm die Arbeitsgruppe um Hampl et al. (53). Die gestörte Barorezeptor-Antwort wurde durch Ausnutzung der intakten Antwort der Chemorezeptoren mit Induktion einer sympathotonen Reaktion kompensiert. Mittels kontinuierlicher Infusion von 120-160 ml einer 8,4%igen Natriumbicarbonat-Lösung während der Standarddialyse wurde ein stabiler $paCO_2$ erzielt, der eine normale Ventilation und damit Sauerstoffaufnahme aufrechterhielt. (Ein niedriger $paCO_2$ führte zu Hypoventilation und damit einem absinkenden paO_2 mit den entsprechenden Konsequenzen.)

EEG-Veränderungen, die mit klinischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Bewußtseinsstörungen assoziiert waren, traten bei Zufuhr von zusätzlichem Natriumbicarbonat bei denselben Patienten nicht mehr auf. Die verbesserte Sauerstoffversorgung führte zu einem Rückgang von kardialen Arrhythmien, einer adäquaten Vasokonstriktorantwort auf Volumenentzug und somit Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Stabilität. Allerdings lassen die Autoren außer Acht, dass diese Infusionslösung immerhin auch 1000 mmol Natriumionen/Liter enthält und 160 ml davon eine Zufuhr von 3680 mg Na^+ bedeuten. Somit könnten die positiven Blutdruckeffekte auch durch dieses Ion mitbedingt sein. Über die Bedeutung des Natriumhaushaltes an der Dialyse wurde bereits an anderer Stelle diskutiert.

Eine weitere interessante Hypothese über dialyseinduzierte Hypotonie beschäftigt sich mit der Rolle des Adenosin (148,162,174). Physiologisch wird ATP zur

Energiegewinnung in den Zellen zu ADP, AMP und im weiteren Verlauf zu Adenosin umgewandelt. Gewebe mit unzureichender Oxygenierung verbrauchen viel ATP, sodaß auch in erheblichem Maße Adenosin entsteht. Dieses erzeugt über einen hemmenden Effekt auf die lokale Noradrenalinfreisetzung (103) eine regionale Vasodilatation, die zu einer Erhöhung des lokalen Blutflusses führt und so die Oxygenierung wieder verbessert. Unter pathophysiologischen Bedingungen wird die Hypotonie durch diesen Effekt über einen „Circulus vitiosus“ vertieft.

Die Dialyse mit dem unphysiologischen Flüssigkeitsentzug innerhalb kurzer Zeitfristen stellt diese Regulationssysteme vor eine große Belastung. Werden Grenzen überschritten, kommt es innerhalb weniger Minuten zum Kollaps. Durch häufige Blutdruckmessungen während der Behandlung kann dieser Trend erkannt und durch entsprechende therapeutische Interventionen wie Stopp der Ultrafiltration, Trendelenburg-Lagerung, iv Substitution von NaCl-Lösung u.a. gegengesteuert werden. Dafür ist eine personalintensive Überwachung und Therapie erforderlich. Hier kann der Einsatz des Fuzzy-Controllers, der einen Blutdruckabfall mittels seiner Regelbasis bewertet und entsprechende therapeutische Maßnahmen ergreift, einen Qualitätssprung hinsichtlich der Vermeidung von symptomatischen Hypotonie-Ereignissen bewirken.

5.2 HD mit Fuzzy-Controller geregelter Infusion versus Placebo

Der Fuzzy-Controller wurde zuerst bei 17 Patienten, die als blutdruckinstabil von vorherigen Behandlungen bekannt waren in n = 708 HD eingesetzt. Als Vergleich dienten 528 HD-Behandlungen ohne Fuzzy-Regelung. Wenn unter der Dialysebehandlung der aktuell gemessene systolische Wert unter einen definierten Grenzwert abfiel, der 25 % über einem vom zuständigen Nephrologen vorher für jeden Patienten individuell festgelegten „systolic low limit“ lag, wurde die Fuzzy-Regelung aktiviert und eine Biofeedback geregelte Infusion gestartet.

Die Analyse der Zeitpunkte des Auftretens der zur Intervention führenden Blutdruckabfälle unterstreicht die Notwendigkeit frequenter Blutdruckkontrollen, wie sie beim FC-Regelsystem mittels automatischer RR-Messungen gegeben ist. 57,9 % der Blutdruckabfälle traten innerhalb eines Intervalls von 30 Minuten zwischen

unauffälliger Blutdruckkontrolle und symptomatischem Ereignis auf, davon 15,8 % innerhalb der letzten 10 Minuten, 15,3 % innerhalb von 15 Minuten, 15,8 % innerhalb von 20 Minuten und weitere 11 % innerhalb von 25 Minuten vor einem solchen Ereignis (siehe Abbildung 6).

Deshalb konnte durch die Wahl eines Messintervalls von 5 Minuten schon ein sich andeutender Blutdruckabfall erfasst und therapiert werden, bevor der Patient symptomatisch wurde. Das zeigte sich dann auch im Gesamtergebnis mit stabilerem Blutdruckverlauf unter der Fuzzy-Controller geregelten Behandlung.

Als Therapeutikum kam eine hyperosmolare 20%ige NaCl-Lösung 1:1 gemischt mit einer 40%igen Glucoselösung zum Einsatz. Diese osmotisch wirksame Mischung im Organismus natürlich vorkommender, kostengünstiger Substanzen wird aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit schon lange zur Therapie dialyseinduzierter symptomatischer Ereignisse eingesetzt. So haben Kinet et al. mittels frequenter Bestimmungen der Plasmaosmolalität nach Gabe von 40 ml 10%iger NaCl-Lösung nachweisen können, dass die Osmolalität abrupt innerhalb von 2 Minuten auf 330 mosm/kg anstieg (71). Die Wirkung hielt ca. 20 Minuten an, bis die Ausgangswerte wieder erreicht waren. Neben der Erhöhung der Plasmaosmolalität kam es auch zu einem Anstieg der Füllungsdrücke und Auswurfleistung am Herzen sowie des MAP (ermittelt mit Swan-Ganz-Katheter). Das Gesamt-Eiweiß im Plasma sank während dieser Phase signifikant ab. Somit wirkte die injizierte hypertone Lösung vor allem über eine Restitution des Flüssigkeitstransfers von extravasal nach intravasal. Dieser Effekt wird auch in der Akutmedizin bei Volumenmangelschock eingesetzt und hier als „small volume resuscitation“ bezeichnet (78). Die Gabe von 4 ml/kg Körpergewicht einer ca. 7,5%igen NaCl-Lösung kann bei Blutverlusten bis zu 50 % das Herzzeitvolumen normalisieren und den systemischen Druck steigern (76). Dieser Effekt hält ca. 30 Minuten an. Der rasche Anstieg der Plasmaosmolalität bewirkt einen Einstrom von Flüssigkeit aus dem Gefäßendothel, den Erythrozyten sowie dem Interstitium innerhalb von Sekunden nach Bolusinjektion und führt zu einer Restitution des zirkulierenden Volumens (77,97,104,154). Weitere Effekte sind unter anderem positiv inotrope Wirkungen am Herzen (70,72,171,172) und die Wiederherstellung der physiologischen Gefäßreagibilität (Mikroangiodynamik) (17,51,99).

Gab man hypotoniegefährdeten Dialysepatienten prophylaktisch einmal pro Stunde 20 ml NaCl 10 %, konnte die Anzahl hypotensiver Episoden um 56 % reduziert werden ohne das sich der Gesamtkörpergehalt an Na^+ änderte (71).

Dieses konnten mit der FC-geregelten Infusion einer hyperosmolare 20%igen NaCl-Lösung 1:1 gemischt mit einer 40%igen Glucoselösung weiter optimiert werden (1). Der eingesetzte Fuzzy-Controller kann aus den aktuellen Blutdruckwerten, den Kurz- und Langzeittrends des RR sowie dem vom Arzt definierten „systolic low limit“, die mittels der integrierten Regelbasis bewertet werden, ein angepasstes Steuersignal an eine Infusionspumpe senden. Je nach Bedarf wird eine definierte Menge osmotisch aktiver Lösung – „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“ – dem Patienten infundiert.

Es wurden bei den Versuchsserien durchschnittlich 36 ml benötigt, um eine Zunahme des Blutvolumens von ca. 3 % zu erzielen. Die Wirkung dieser Infusion hielt im Mittel 35 Minuten an.

Bei hypotoniegefährdeten Patienten wurde dadurch die Rate hypotensiver Ereignisse um 62 % gesenkt. Blutdruckschwankungen traten unter der Behandlung ebenfalls weniger auf – in 78 % der FC-geregelten Behandlungen ergaben sich Standardabweichungen unter 10 mmHg während dies bei den Placeboversuchen gar nicht der Fall war.

5.3 HD mit Blutvolumen-Messung

Es erscheint einleuchtend, dass die Messung des Blutvolumens und seiner Änderung den durch Ultrafiltration erzeugten Volumenmangel erfassen kann und somit gestattet, vor Erreichen eines kritischen Wertes die UF zu stoppen. Viele Arbeitsgruppen haben mit diesen Systemen gearbeitet und weniger dialyseassoziierte Ereignisse (z.B. symptomatische Blutdruckabfälle, Kopfschmerzen, Krämpfe u.a.) beobachtet (10,65,136).

Andere Studien (6,116) wiederum zeigten, dass die dialyseinduzierte Hypotonie nicht einfach das Resultat aus der Differenz der Abnahme des Blutvolumens und dem Refilling ist. Dieses wird nämlich in starkem Maße beeinflusst von der UF-Rate, dem notwendigen Gesamtfiltrationsvolumen, Osmolalitäts- und onkotischen Druckgradienten sowie weiteren im folgenden diskutierten Faktoren.

Die vorhandenen Messsysteme erfassen nur die *prozentuale* Änderung des BV. Sie berücksichtigen nicht, wie der aktuelle Hydratationsstatus des Patienten und somit das absolute BV ist. Welchen Einfluss dieses aber auf mögliche tolerable UF-Raten besitzt, wurde an anderer Stelle bereits diskutiert. Die aktuelle Körperlage, der Einfluss von Nahrungsaufnahme oder z.B. die Gabe von Erythrozytenkonzentraten während der Behandlung sind weitere mögliche Störgrößen (31). So erklärt sich die differente Kinetik des Blutvolumenverlaufes inter- aber auch intraindividuell während der Hämodialyse (129).

Barth et al. (9) haben bei ihren Untersuchungen ein „kritisches Blutvolumen“ von 71-98 % gefunden, d.h. während ein Patient schon bei einem Abfall von 2 % symptomatisch wurde, tolerierte ein anderer eine Blutvolumenreduktion bis 28 % ohne Symptome. Somit unterliegt dieser Parameter großen individuellen Schwankungen und die Definition eines kritischen Schwellenwertes im Vorfeld der Dialyse scheint unmöglich. Die Gruppe entwickelte deshalb aus ihren Ergebnissen eine Gleichung, die unter Einbeziehung von diastolischem RR zu Dialysebeginn, dem notwendigen UF-Volumen pro Körpergewicht, dem Lebensalter und dem Vorhandensein von Arrhythmie oder kongestivem Herzversagen die Bestimmung eines individuellen kritischen Blutvolumens ermöglichen sollte. Diese Gleichung bewährte sich in der Praxis vor allem bei jenen Patienten, die in einem Blutvolumen-Range zwischen minus 4 bis minus 20 % blieben. Für 10 % der Patienten mit stärkeren oder geringeren Schwankungen waren größere Abweichungen zwischen Gleichung und gemessenem Blutvolumen zum Zeitpunkt des symptomatischen Blutdruckabfalles registriert worden. Diese sind aber aus unserer Sicht die kritischen Patienten, deren Dialyseführung Probleme bereitet. Deshalb sind Messungen des Blutvolumens und der Einsatz dieser Werte als Regelgröße für Fuzzy-Controller geregelte Behandlungen aus unserer Sicht nicht geeignet.

In den eigenen Untersuchungen zum Blutvolumenverlauf wurde bei 5 Patienten in 31 Einzelbehandlungen eine Placeboinfusion über die Fuzzy-Controller-Regelung infundiert, um den Blutvolumenverlauf ohne den Einfluss einer hyperosmolaren Infusionslösung dokumentieren zu können. Es wurde dabei die relative Änderung des Blutvolumens: a) bezogen auf das Anfangsblutvolumen sowie b) in Bezug auf das zurückliegende 5 Minuten-Intervall registriert.

So sollte ermittelt werden, ob ein relativer Abfall des Blutvolumens einem

Blutdruckabfall vorausgeht und wie lang das Zeitintervall zwischen dem Abfall des BV und dem Blutdruckabfall ist.

Theoretisch müsste erst das Blutvolumen abfallen und danach der Blutdruck. Das stellte sich in den durchgeführten Untersuchungen jedoch ganz anders dar. Während sich zum Zeitpunkt 60 gegenüber 30 Minuten vor dem Ereignis für beide Messgrößen keine signifikanten Unterschiede ergaben, differierte der *Blutdruck*abfall ab Zeitpunkt 30 Minuten vor Ereignis signifikant vom *Blutvolumen*abfall. Die Werte für den relativen Blutdruckabfall zu den verschiedenen Zeitpunkten unterschieden sich mit einem Absinken von rund 11 % hochsignifikant voneinander, während dieses für den relativen Blutvolumenabfall mit einer Absenkung von durchschnittlich 0,2 % nicht galt. (siehe Tabelle 3)

Somit ist dieser Parameter schlechter geeignet, da er keinen Verlaufstrend anzeigen konnte und wurde deshalb bei den weiteren Untersuchungen nicht als Messgröße für die Fuzzifizierung verwendet.

Auch die Ergebnisse unserer Regressions- und Korrelationsanalysen (siehe Abbildung 10) konnten keinen Zusammenhang zwischen hypotensivem Ereignis und Blutvolumen-Verlauf darstellen. Somit ermöglicht diese Messung keine sichere Vorhersage für hypotone Ereignisse und ersetzt nicht die frequenten Blutdruckmessungen.

Andere Arbeitsgruppen (65) ermittelten einen kritischen Blutvolumenabfall/h als Parameter für das Auftreten symptomatischer Ereignisse. Ein Blutvolumenabfall von $> 8 \text{ %/h}$ in den ersten 90 Minuten einer Dialyse war mit symptomatischen Blutdruckabfällen assoziiert. Im weiteren Dialyseverlauf (90 bis 240 Minuten) führte ein Blutvolumenabfall von 4 %/h zu vermehrten symptomatischen Ereignissen. Die Autoren leiten daraus ab, dass Behandlungen unterhalb dieser BV-Reduktionsraten sicher für den Patienten sind. Die von uns durchgeführten Untersuchungen und klinischen Erfahrungen unterstützen diese These nicht.

Als zweites empfehlen sie, eine initial höhere UF-Rate zu Dialysebeginn zu wählen um „Ultrafiltrationsreserven“ für spätere Phasen zu schaffen. Dieses Vorgehen wird auch durch die Ergebnisse unserer Versuche bestätigt (siehe 4.5).

Insgesamt belegen auch diese Untersuchungen, dass es keinen engen Zusammenhang zwischen Blutvolumenreduktion und Blutdruckabfall geben kann.

Die Abbildung 12 stellt diesen fehlenden Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit und symptomatischen Blutdruckabfällen optisch dar. Die meisten Ereignisse lagen

innerhalb eines Hämatokrit-Schwankungsbereiches, der bei anderen Behandlungen symptomlos blieb.

Auch andere Untersucher konnten unsere Ergebnisse bestätigen (79,88,135).

In einer mathematischen Analyse von Blutvolumenverläufen mit und ohne symptomatischen Blutdruckabfällen haben Beige et al. (11) eine *Abnahme* der Blutvolumen-Schwankungen vor einem klinischen Ereignis beobachtet. Somit war hämodynamische Stabilität nicht assoziiert mit Blutvolumenstabilität. Als Ursache für diese unerwarteten Resultate vermuten die Autoren eine zunehmende kapilläre Steifigkeit der Widerstandsgefäße mit einer mangelnden Kontraktionsfähigkeit bei Volumenverlusten. Daraus resultieren dann eher geringere Schwankungen des Blutvolumens.

Auch dies ist ein Beweis dafür, dass dieser Parameter nicht aussagefähig hinsichtlich zu erwartender symptomatischer Blutdruckabfälle ist.

Schroeder et al. (146) fanden ebenfalls keine Korrelation zwischen Änderungen des Blutvolumens, der UF-Rate, dem UF-Ziel und der Plasma-Refilling-Rate. Während die mittels Blutvolumen-Monitoring kalkulierte Refilling-Rate ohne RR-Abfall ca. 1360 ± 560 ml/h betrug, fiel sie paradoxerweise während der hypotensiven Episode auf 242 ± 151 ml/h ab. Die Autoren erklären dieses mit dem kardiodepressorischen Bezold-Jarisch-Reflex: Bei sinkender Herzdurchblutung bzw. Myokardhypoxie kommt es über dort lokalisierte Chemorezeptoren zu Vasodilatation und Bradykardie mit der Folge einer Hypotonie. Somit spielt die Plasmaauffüllrate vermutlich nur eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung symptomatischer Blutdruckabfälle (56).

Santoro et al. haben in einer multizentrischen, randomisierten Studie 36 hypotoniegefährdete Patienten insgesamt 18 Wochen untersucht. Nach 4 Wochen konventioneller HD wurden 4 Wochen Blutvolumen-kontrollierte HD durchgeführt, dann wieder konventionelle HD und erneut BV-kontrollierte HD. Zum Einsatz kam ein Feedback-Regelsystem (Hemocontrol®, Hospal S.p.A., Bologna, Italien), welches in ein Dialysegerät integriert ist (Integra®, Hospal S.p.A., Bologna, Italien) und kontinuierlich Blutvolumenänderungen gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der Dialyse erfasst. Dieses Signal wurde in einem Kontrollsystem, dem MIMO (Multi-Input/Multi-Output), mit einer vorgegebenen Ziel-Blutvolumenänderung verglichen. Dieses System steuerte kontinuierlich die Ultrafiltrationsrate und die Leitfähigkeit des Dialysates.

Ein gegenüber der Vorgabe zu schneller Abfall des BV führte umgehend zu einer Senkung der Ultrafiltrationsrate und Anstieg der Dialysat-Leitfähigkeit, um das Refilling des Intravasalraumes zu verbessern.

Die Autoren bezeichnen ihre Regelung als „*Blood Volume Tracking System*“ („Blutvolumen-Nachführ-System“) (136).

Im Ergebnis ihrer Untersuchungen konstatierten die Autoren eine 30%ige Reduktion intradialytischer Blutdruckabfälle bei Einsatz der BV-kontrollierten HD gegenüber der konventionellen HD. Die Blutvolumenreduktion zum Zeitpunkt des Kollapses war allerdings nicht signifikant unterschiedlich zwischen dem Studienabschnitt BV-kontrollierte HD versus Standard-HD. Sie unterschied sich zum Kollaps-Zeitpunkt auch nicht zwischen Patienten mit häufigen RR-Abfällen während der Dialyse und denen mit weniger Hypotonie-Ereignissen.

Santoro et al. (135) schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass es keinen engen Zusammenhang zwischen Blutvolumenreduktion und Blutdruckabfall geben könne. Dieses wurde auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt (79,88).

Reddan et al. stellen in ihrer Studie über den Langzeitverlauf von Blutvolumenmonitoring (BVM) versus konventionelles Monitoring zur Vermeidung symptomatischer Blutdruckabfälle an der Dialyse dar, dass es keinen Vorteil hinsichtlich Hospitalisierungsrate bzw. Mortalität durch BVM gibt (119). Jindal et al. resümieren deshalb in ihren kürzlich publizierten „Hemodialysis Clinical Practice Guidelines“, dass es derzeit keine gesicherte Evidenz für eine wirksame Reduktion symptomatischer Ereignisse durch den Einsatz intradialytischen Volumenmonitorings gibt (66).

Die Arbeitsgruppe um Nordio publizierte 1995 ihre Ergebnisse beim Einsatz eines Fuzzy-Controllers zur Modulation von Blutdruck und Blutvolumen an der HD (105).

Es wurde ein relativ einfaches Simulationsverfahren mit einem mathematischen Zwei-Kompartimentmodell (Blutdruck, Blutvolumen) beschrieben. Neuere Veröffentlichungen über Computersimulationen mit komplexen Multikompartiment-Modellen bestätigen, dass die Blutdruck-Reaktionen unter Dialysebedingungen von multifaktoriellen Einflüssen abhängen, deren zeitliche Veränderungen nicht berechenbar oder messbar sind. Hypotensive Episoden müssen möglicherweise eher als Übergangszustände zu einem chaotischen System interpretiert werden. Mathematische Modelle verfügen deshalb auch mit implementiertem Fuzzy-Regler

weder über Lernfähigkeit noch über die erforderliche Adaptation an die intradialytischen Zustandsveränderungen bei hypotoniegefährdeten HD-Patienten.

Folgende Widersprüche bzw. Probleme fallen bei der kritischen Betrachtung der Ergebnisse obiger Arbeitsgruppe auf:

- Das Zusammenwirken von Blutdruckverlauf und Blutvolumenverlauf ist unklar, da keine gesicherte Korrelation zwischen Blutdruck und Blutvolumen existiert.
- Die allgemeine Zielstellung: „*Stabilisierung des Blutdrucks im normotonen Bereich mit maximal 10 % Abfall gegenüber dem Ausgangswert bzw. Blutdruck nicht < 130 mmHg*“ ist unter klinischen Bedingungen bei hypotoniegefährdeten Patienten nicht realistisch.
- Da die Reduzierung der UF-Rate als Primärmaßnahme bei kritischem Blutdruckabfall diene, wird unter praktischen Bedingungen das Gesamt-Ultrafiltrationsziel oft nicht erreichbar sein, wenn häufige Blutdruckabfälle vorkommen.

Bevor eine Änderung des Blutvolumens zu einem RR-Abfall führt, reagiert der Organismus unter Einsatz seiner kardiovaskulären Kompensationsmechanismen mit den entsprechenden Folgen:

Erhöhung der Herzfrequenz	→ Anstieg des Herzminutenvolumens
Erhöhung der Kontraktilität	→ Anstieg des Schlagvolumens
periphere arterielle Vasokonstriktion	→ Anstieg des mittleren arteriellen Druckes
Abnahme der venösen Kapazität	→ Anstieg des venösen Rückstromes.

So ist der Mensch in der Lage, eine Hypovolämie über einen weiten Bereich intravasalen Volumenverlustes auszugleichen (25,32,75).

Erst wenn diese Kompensationsmechanismen durch Komorbiditäten mit bestehender autonomer Neuropathie, KHK oder Kardiomyopathie und/oder besonderen aktuellen Situationen wie z.B. akuten Infektionen, Compliance-Problemen mit extremer Hyperhydratation und/oder den zusätzlichen Einfluss vasodilatatorischer Komponenten wie z.B. Wärmezufuhr, vermehrter Bildung von Stickoxiden, Verunreinigungen im Dialysat usw. destabilisiert werden, kommt es zum Kollaps.

Ein individueller Blutvolumen-Grenzwert ist deshalb kein zuverlässiger Hypotonie-Indikator. Auch die Einhaltung eines kritischen Blutvolumenabfalls/h zur

Verhinderung des Auftretens symptomatischer Ereignisse ist aus unserer Sicht nicht zweckmäßig, Blutdruckstabilität und Symptommfreiheit bei instabilen Patienten zu erzielen.

Blutvolumenmonitore können nicht die in unserem System angewandte Blutdruckmessung ersetzen.

Außerdem ist das „Blutvolumen-Nachführ-System“ hinsichtlich des Blutdrucks keine „closed-loop“-Regelung: Voreingestellte Behandlungsparameter – hier relative Änderungen des Blutvolumens, werden ohne Einfluss des aktuellen Blutdruckverlaufes mittels Änderungen der UF-Rate und Dialysat-Leitfähigkeit als Zielwerte angestrebt. Das „feedback“ gilt somit nicht für den Blutdruck sondern nur für das Blutvolumen.

Dagegen wird bei der Fuzzy-Controller geregelten Dialyse mit dem unmittelbar durch den Blutdruck geführten, geschlossenen Regelkreis der aktuelle RR-Wert, sowie sein Kurzzeit- und Langzeittrend direkt für die automatische Biofeedback-Regelung der UF-Rate und/oder der Dialysat-Leitfähigkeit und/oder der hyperosmolaren Infusion genutzt.

5.4 HD mit Fuzzy-Controller geregelter Ultrafiltration

In einem nächsten Schritt wurde anstelle der Fuzzy-Controller geregelten 20%igen NaCl-Infusion die Ultrafiltration am Dialysegerät modifiziert. Dazu wurde die bereits erprobte Software für die Infusion genutzt. Unter Verwendung gleicher Input-Variablen zur Erfassung des aktuellen Blutdrucks, einer zusätzlichen Inputvariable für die Regeldomäne UF und der Verwendung einer spezifischen Fuzzy-Regelbasis für die Outputvariable UF-Rate wurde der Blutdruckverlauf bei verschiedenen maximalen UF-Raten (140-200 %) in Bezug auf die mittlere UF-Rate pro Stunde (Gesamtentzug/Behandlungszeit) untersucht. Da bei hypotoniegefährdeten Patienten der systolische Blutdruck vor allem gegen Ende der Behandlung abfällt, wurden in der Versuchsserie „Biofeedback geregelte Ultrafiltration“ (siehe 3.4.4) erhöhte UF-Raten zu Beginn der Dialyse ermöglicht. So konnten später niedrigere Raten (durchschnittlich 35 % der sonst notwendigen UFR) gefahren werden. Der initial erzielte Überschuss an entzogener Flüssigkeit kann in der Endphase der Behandlung bei voller Gewährleistung des Dialysezieles (Gesamtentzug,

Behandlungsdauer) zu einer Entlastung der körpereigenen Regelsysteme und damit zu einer Reduktion von notwendigen Interventionen zur Blutdruckstabilisierung (Trendelenburg-Lagerung, Cocktail-Infusionen, Verlängerung der notwendigen Dialysezeit) führen. Dieses erhöht das Wohlbefinden des Patienten und entlastet das Personal. Die signifikanten Vorteile der Biofeedback geregelten Dialyse zeigt Abbildung 16. Der Vergleich von 69 Dialysen mit fest eingestellter UF und 144 HD mit FC geregelter UF ergab eine Reduktion des Auftretens hypotoner Blutdruckintervalle bei den geregelten Behandlungen. Die Anzahl von systolischen RR-Intervallen < 90 mmHg sank während der Behandlung für die 1. Stunde um 62,2 %, für die 2. Stunde um 40,5 %, für die 3. Stunde um 65,9 % und für die 4. Stunde der HD um 90,8 %.

In 95,6 % der Behandlungen mit Biofeedback geregelter UF mit einer maximalen UF-Rate von 200 % wird in der letzten Stunde ein ansteigendes oder gleich bleibendes Blutdruckniveau erreicht, gegenüber 32,4 % der Placebobehandlungen.

Weiterhin ließ sich aus unseren Untersuchungen entnehmen, dass vor allem bei Einsatz einer maximalen UFR von 200 % dieser zu Beginn der Behandlung erzeugte UF-Überschuss zu einem stabilen Blutdruck in der letzten Dialysestunde führte. Während bei einer maximalen UFR von 140 % die Behandlungen in 71,5 % eine stabile „letzte Stunde“ aufwiesen, stieg dieser Anteil auf 88,2 % bei maximaler UFR von 150 % bzw. 95,6 % bei maximaler UFR von 200 % (siehe Abbildung 15).

Trotz kontinuierlicher Verbesserungen der extrakorporalen Therapieverfahren mit Verbesserungen der Gerätetechnik, der eingesetzten Materialien und der Entwicklung alternativer Behandlungsmethoden wird die Nierenersatztherapie von manchen Patienten nicht gut vertragen. Eine große Rolle spielt dabei auch die demographische Entwicklung mit der Zunahme älterer, kardiovaskulär instabiler Patienten sowie von Diabetikern.

Die häufigsten Komplikationen – Hypotonie und Symptome des Dysäquilibriums entstehen durch den Abfall des Blutvolumens durch Ultrafiltration bzw. dem Absinken der Plasmaosmolalität durch die Entfernung von Soluten mit einem konsekutiven Anstieg des Intrazellulärvolumens.

Der Entzug großer Mengen von Flüssigkeit aus dem Intravasalraum innerhalb kurzer Zeit ist sicher die Hauptursache der dialyseinduzierten Hypotonie. Ronco et al. (127) hat den Effekt der Ultrafiltrationsrate bezogen auf das Körpergewicht der Patienten bei verschiedenen Dialyseverfahren untersucht. Egal welches Verfahren zum Einsatz

kam: HD, HDF, Biofiltration – einen Einfluss auf die Häufigkeit des Blutdruckabfalles hatte lediglich die Höhe der UF-Rate. Überstieg sie einen Wert von 0,3 ml/Minute/kgKGW, kam es zu einem exponentiellen Anstieg von Blutdruckabfällen. Deshalb ist die korrekte Definition des Trockengewichtes, die Festlegung einer ausreichend langen Behandlungszeit und die Vermeidung blutdrucksenkender Medikamente unmittelbar vor der Dialysesitzung eine „Conditio sine qua non“ für eine nebenwirkungsarme Behandlung.

Eine Variation der Ultrafiltrationsrate, die dem Gefäßsystem des Patienten Zeit für das „Refilling“ einräumt, könnte das Problem von Blutdruckabfällen reduzieren (40). Deshalb sind auch Ultrafiltrationsprofile in der Lage, den Blutdruck zu stabilisieren und symptomatische Blutdruckabfälle von 10,6 % auf 5,7 % zu senken, wie Donauer et al. (41) nachwies. Allerdings fand diese Arbeitsgruppe bei Einsatz kurzdauernder hoher UF-Raten (>150 % der durchschnittlich notwendigen UFR) schwere Hypotonieereignisse und rät von deren Einsatz ab.

Durch dialyseinduzierte Änderungen der Natriumkonzentration entsteht ein osmotischer Gradient zwischen extrazellulär und intrazellulär, der je nach Dialysatnatriumkonzentration zum Wassereinstrom in die Zellen oder nach intravasal führt.

Schmidt konnte anhand eigener Untersuchungen zeigen, dass bei Verwendung eines Dialysatnatriums von 140 mmol/l nach 3,0 h HD die Serum-Osmolalität von 321 auf 303 mosmol/kg absank und Muskelkrämpfe in 34 % und Hypotonieepisoden in 28 % der Behandlungen auftraten. Bei Na⁺ im Dialysat von 160 mmol/l gingen diese Ereignisse auf 4,4 % bzw. 6,5 % zurück, die Osmolalität stieg von 320 auf 323 mosmol/kg an. Ein Konstanthalten der Osmolalität des Blutes über den gesamten Dialysevorgang gelang bei einer Natriumkonzentration der Spüllösung um 156 mmol/l (142).

Untersuchungen von van Stone et al. mit verschiedenen Dialysatnatriumkonzentrationen bewiesen, dass Änderungen des IZV komplett abhängig sind von Änderungen der Natriumkonzentration im Serum, wogegen Änderungen des Harnstoff keinen Einfluss hatten (169). Die Änderungen des Zellvolumens entstehen durch ein Ungleichgewicht osmotisch wirksamer Substanzen zwischen Intra- und Extrazellularraum. Während zum Beispiel Harnstoff in beiden Kompartimenten gleich verteilt ist und 100-mal besser als Natrium von intrazellulär nach extrazellulär

gelangt, wird Natrium intrazellulär nur in geringer Konzentration gemessen, ist an der Zellmembran wenig permeabel und bedingt extrazellulär 90 % der Osmolalität.

Mann et al. konnten mittels fortlaufender EEG Registrierung während der Dialyse bei verschiedenen Dialysatnatriumkonzentrationen nachweisen, dass Änderungen der Harnstoffkonzentrationen nicht mit pathologischen EEG Veränderungen korrelierten, sondern das Ausmaß der Veränderungen im EEG abhängig war von der Änderung der Natriumkonzentration (93).

Um ein zum Serum isoosmotisches Dialysat zu erreichen, war nach Port et al. eine Dialysat-Natriumkonzentration von 149,3 mmol/l erforderlich. Das führte zu einer ausgeprägten Reduktion von EEG Abnormalitäten und den entsprechenden Symptomen (115).

Um ein Dysäquilibrium zu verhindern, wird heute am häufigsten die Dialysat- Na^+ -Konzentration erhöht oder andere osmotisch wirksame Agenzien (z.B. Mannitol) als Infusionen zugeführt. Eine zu hoch gewählte Soll-Natriumkonzentration im Dialysat führt allerdings auf Dauer zu einer Diskrepanz zwischen interdialytischer Natriumzufuhr und intradialytischer Natriumelimination. Ein hohes postdialytisches Natrium muss von den Patienten durch Aufnahme freien Wassers ausgeglichen werden, um die in engen Grenzen eingestellte Osmolalität des extrazellulären Raumes wieder einzuregulieren.

So klagten ca. 30 % der HD-Patienten über starken Durst und weisen eine schlechte Compliance hinsichtlich ihrer Flüssigkeitszufuhr zwischen den Dialysen auf. Dieser Durst wird auch durch die postdialytische Natriumkonzentration im Serum beeinflusst. Während einige Autoren (39) wie zu erwarten ein erhöhtes Durstgefühl bei höheren postdialytischen Natriumwerten beobachteten, gibt es auch Arbeiten (107), die ein gegenteiliges Empfinden feststellten. Oliver et al. ließen ihre Patienten mittels eines Palmtop-Computers anhand einer visuellen Analog-Skala den Durst stündlich am Dialysetag und interdialytisch beurteilen. Wie zu erwarten, hatten Patienten mit starken interdialytischen Gewichtszunahmen ein stärkeres Durstempfinden als solche mit geringeren Gewichtszunahmen. Bei Absenkung der Leitfähigkeit blieb diese Differenz erhalten, allerdings klagten beide Gruppen trotz niedrigerer Leitfähigkeit über stärkeren Durst unmittelbar postdialytisch als vorher. Als Erklärung führen die Autoren an, dass die niedrigere Leitfähigkeit zu einer reduzierten „Refilling“-Rate führt und der Durst dann über zentrale Barorezeptoren oder die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems stimuliert wird. Somit scheint

das Durstempfinden nicht ausschließlich vom Natriumwert nach Dialyse abhängig zu sein.

Die postdialytische Schwäche und Müdigkeit, die viele Patienten zu Ruhezeiten von durchschnittlich 5 Stunden nach der Behandlung zwingt (151), tritt vor allem bei "Standard-HD" mit Na^+ im Dialysat zwischen 135-140 mmol/l auf und nur zu einem geringeren Maße bei einer erhöhten Natriumkonzentration (150).

Diese Standard-HD führt intravasal zu einer raschen Reduktion der Osmolalität mit Ausbildung eines osmotischen Gradienten zwischen intrazellulär und extrazellulär mit der Folge eines Wassershift nach intrazellulär. Das entstehende Zellödem dürfte der Hauptfaktor für die Entstehung des Dysäquilibrium-Syndrom während oder unmittelbar nach Dialyse sein.

Um die Höhe dieses Gradienten zu reduzieren, werden osmotisch aktive Substanzen dem Dialysat oder dem Blut des Patienten zugefügt. Am häufigsten genutzt wurden und werden Glucose, Mannitol (128), Glycerol (5,106), Harnstoff, NaCl, Fructose u.a..

Das aktivste und günstigste Solut dafür ist unzweifelhaft das Natrium, denn eine Erhöhung um 1 mmol/l erhöht den osmotischen Druck um 17 mmHg (91) bzw. bewirkt den gleichen Effekt wie eine Änderung der Harnstoffkonzentration um 1,99 mmol/l (86,118).

Durch Verbesserungen der technischen Möglichkeiten der Dialysegeräte kamen in den letzten Jahren Natriumprofile zum Einsatz (3,83,131). Bis heute gibt es keine validierten Studien, die einen Langzeitvorteil dieser Therapiemodifikationen aufzeigen.

Nicht alle Patienten profitieren von dieser Behandlungsoption und für manche stellt sie auch nur eine Verlagerung intradialytischer Symptome in den interdialytischen Zeitraum dar. Iselin et al. (63) konnten keinen Unterschied hinsichtlich hypotensiver Ereignisse oder dem Auftreten von Krämpfen bei Einsatz von Ultrafiltrations- oder Natriumprofilen feststellen und auch Sui Sang (134) ermittelte nur bei 22 % der mit Na^+ -Profil behandelten Patienten eine Abnahme von Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Krämpfen usw. um durchschnittlich 25 % und von symptomatischen Hypotonieereignissen um durchschnittlich 39 %. Profitiert haben vor allem Patienten, die unter Standarddialyse symptomatisch waren, ein höheres Lebensalter aufwiesen, hohe interdialytische Gewichtsschwankungen aufwiesen und

mit einem niedrigen Serum-Albumin auffielen. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass Na^+ -Profile nicht für alle Patienten geeignet und nötig sind, teilen wir komplett.

5.5 HD mit simultaner FC geregelter UF + Infusion

In einem dritten Schritt wurden unsere Patienten mit simultaner FC-geregelter UF-Rate und FC-geregelter Infusion von 20%iger NaCl-Lösung behandelt. Es wurden $n = 237$ Behandlungen ausgewertet. Bei $n = 116$ HD wurde die vom HD-Gerät erzeugbare UF-Rate auf maximal 140 % und bei $n = 121$ auf maximal 150 % limitiert. Der kritische Blutdruckabfall wurde vorrangig durch eine FC geregelte hyperosmolare NaCl-Infusion therapiert, um die zur Erreichung des Optimalgewichtes notwendige UF-Rate nicht zu gefährden. Vice versa wurde in den letzten 60 Minuten der Dialyse eine FC geregelte Ultrafiltration bevorzugt, um zum Dialyseende eine unnötige Salzbelastung des Patienten durch die Kochsalzinfusion zu vermeiden.

Weder die postdialytische Natriumkonzentration noch die interdialytische Gewichtszunahme unterschieden sich signifikant von Placeboversuchen (143). Somit ist dieses Vorgehen gut geeignet, hämodynamisch instabile Patienten schonend zu behandeln.

Die Fuzzy-Controller geregelte UFR und die Fuzzy-Controller geregelte Infusion von 20%iger NaCl-Lösung verkörpern verschiedene Strategien einer Biofeedback geregelten Dialysesteuerung. In einem weiteren Schritt wurde deshalb überprüft, ob es qualitative Unterschiede zwischen beiden gibt, oder ob sie sich sogar ergänzen können.

Die Anzahl hypotoner Intervalle wurde durch beide Regelungsmethoden signifikant reduziert. Für die Fuzzy-Controller geregelte Infusion um ca. 55 % über die gesamte Behandlungsdauer. Die Anzahl symptomatischer Blutdruckabfälle stieg aber im Dialyseverlauf von der ersten bis zur vierten Stunde an – mit Häufung in der letzten Stunde.

Anders sah es bei der Fuzzy-Controller geregelten Ultrafiltration aus. Hier gab es in der zweiten Hälfte der Behandlung eine fallende Tendenz und vor allem in der vierten Stunde eine deutliche Reduzierung hypotoner Ereignisse. Sie lag hier bei $< 20 \%$ gegenüber der FC geregelten Infusion.

Eine Kombination aus beiden Interventionsmöglichkeiten verbessert die Kreislaufstabilisierung additiv. Gegenüber der Fuzzy-Controller geregelten UF-Regelung kommt es über allen Behandlungsstunden zu einer nochmaligen 30%igen Abnahme von RR-Intervallen < 90 mmHg von durchschnittlich 2,7 Episoden/HD auf 1,89.

So erscheint die simultane, blutdruckgeführte, Biofeedback-FC-Regelung der Ultrafiltrationsrate und einer 20%igen NaCl-Infusion die effektivste Therapieoption für Patienten mit dialyseinduzierter Hypotonie zu sein (139).

5.6 HD mit Fuzzy-Controller geregelter UF + LF

Eine unzureichende Entfernung von Natrium während der HD über einen längeren Zeitraum ist nicht wünschenswert. Deshalb würde man heute konstant hohe Natriumkonzentrationen im Dialysat über einen längeren Zeitraum sicher nicht mehr einsetzen. Passagere Natrium-Boli oder Leitfähigkeitserhöhungen vor allem in der ersten Hälfte einer Dialysesitzung sind aus unserer Sicht jedoch unproblematisch. Leider sind korrekte Natriumbilanzen für Dialysepatienten sehr schwer zu erstellen, da viele äußere und innere Faktoren einen Einfluss darauf haben:

- auf Seite der Patienten z.B. das Ess- und Trinkverhalten, der Hydratationszustand, Begleiterkrankungen, verordnete Medikamente,
 - allgemeine und dialysetechnische Aspekte wie z.B. simultane Diffusions- und Ultrafiltrationsprozesse mit zum Teil gegenläufigen Effekten bezüglich des Natriumtransfers, hohe Flussraten für Blut und Dialysat, die komplexe Probleme für die Berechnungen bedingen,
 - der Einfluss von Plasmaproteinen auf den diffusiblen Anteil (Donnan-Effekt) u.a.
- (18).

Genauere Angaben über Natriummassentransfer kann man allerdings nur durch Sammeln des gesamten Dialysates oder konstanter Fraktionen davon mit entsprechender Hochrechnung erheben.

Einfacher bestimmbar ist die Menge entfernbaren Natriums bei intermittierender Hämofiltration. Panzetta et al. ermittelten durchschnittlich 329 ± 67 mmol während einer singulären HF (110). Die interdialytische Gewichtszunahme war signifikant abhängig von der interdialytischen Kochsalzzufuhr. Somit ist die Compliance des

Patienten mindestens genauso wichtig wie eine optimal eingestellte Dialysatnatriumkonzentration. Da auch niemand dem Patienten die Salamischeibe oder den Käse vom Brot nehmen wird, um z.B. je 700 mg Kochsalzzufuhr zu unterbinden, sind passagere Anhebungen der Dialysatnatriumkonzentration bei symptomatischen Patienten ohne längerfristige Probleme möglich.

Mathematische Modelle, erhoben und geprüft an oft sehr wenigen Patienten müssen trotz komplexer Formeln viele Näherungen und Annahmen zugrunde legen und sind damit in ihrer Aussagefähigkeit und vor allem klinischen Anwendbarkeit nur eingeschränkt nutzbar (28,52,101,132,165).

Die entfernbare Natriummenge lag bei den publizierten Untersuchungen um 400 ± 50 mmol pro Dialyse. Der diffusible Anteil, in starkem Maße abhängig von der Dialysatnatriumkonzentration, betrug ca. 20 % (92 ± 26 mmol). Somit war dieser Anteil gegenüber der durch Ultrafiltration und Konvektion entfernbaren Menge viel geringer und mit einer moderaten Erhöhung der Ultrafiltration kann bei Bedarf eine größere Menge an Natrium entfernt werden, als z.B. durch Absenkung der Dialysat-Natriumkonzentration.

In den Versuchsserien A bzw. B mit modifizierten Änderungen der Dialysat-Natriumkonzentration auf maximal 170 mmol/l wurden keine Unterschiede der postdialytischen Serum-Natriumkonzentrationen gegenüber Standarddialysen mit fixierter Leitfähigkeit gefunden. Der passagere Natriumanstieg unter der Dialyse von 137 mmol/l vor HD auf maximal rund 147 mmol/l bei Erreichen der höchstzulässigen Leitfähigkeit wurde in der letzten Dialysestunde bei Einstellung der Basis-Leitfähigkeit auf ein Endnatrium von ca. 141 mmol/l abgesenkt. Bei der Standard-HD mit einer fixen Natriumkonzentration von 143 mmol/l betrug dieser Wert am Ende ebenfalls rund 141 mmol/l und unterschied sich damit nicht von den profilierten Dialysen (siehe Abbildung 20). Somit führten diese Profile nicht zu einer nachweisbaren Änderung des Natriumtransfers gegenüber der Standard-HD.

In der Dialysespüllösung beträgt die Na-Aktivität ca. 97 % ihrer Konzentration. Dieser Effekt wird durch negativ geladene Proteine – hauptsächlich Albumin verursacht, die eine geringe Potentialdifferenz an der Dialysemembran (negativ auf der Blutseite) bedingen und so den Übertritt positiv geladener Natriumionen verhindern (Donnan-Effekt). Die Dialysatnatriumkonzentration sollte deshalb so ausgewählt werden, dass sie ca. 2 % über der Serum-Natriumkonzentration des Patienten liegt (159).

Die interdialytische Gewichtszunahme (IDGZ) wurde bei ausgewählten Patienten zuerst ohne Leitfähigkeitsprofil und dann mit Modifikation der Leitfähigkeit untersucht. Während es ohne Natriumprofil durchschnittlich eine Gewichtszunahme zwischen den Dialysen von 1,97 kg gab, waren es bei Modifikation der Leitfähigkeit durchschnittlich 1,98 kg absolut bzw. bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Dialyseintervalle 0,836 kg/d ohne und 0,832 kg/d mit Leitfähigkeitsprofil. Der Gewichtsverlauf unterschied sich somit nicht signifikant voneinander und der Einsatz des von uns gewählten Profils führte nicht zu einer zusätzlichen, durch erhöhten Durst induzierten Flüssigkeitsaufnahme zwischen den Dialysen (siehe Tabelle 4).

Der Fuzzy-Controller war so programmiert, dass bei tendenziellem Blutdruckabfall erst die Ultrafiltration reduziert und nur bei nicht adäquater Kompensation des Kreislaufes des Patienten die Leitfähigkeit erhöht wurde.

Bei den Behandlungen der Serie C mit simultaner FC geregelter UF + LF kam es bei 43 % der so durchgeführten HD ausschließlich zu einer FC geregelten Ultrafiltration, da hiermit eine ausreichende Blutdruckstabilisierung erreicht wurde. Somit war nur in etwas mehr als der Hälfte der Therapien eine zusätzliche Leitfähigkeitserhöhung erforderlich. Für die simultane Regelung von UF und LF ergibt sich in der ersten bis dritten Dialysestunde gegenüber allen anderen Methoden die geringste Anzahl von Blutdruckabfällen.

Im Vergleich zur Standarddialyse wird die Häufigkeit von Blutdruckabfällen von durchschnittlich 9,5 Ereignissen/HD auf 1,4 Ereignisse/HD reduziert. Es treten nur ca. 15 % hypotensiver Episoden gegenüber einer Standard-HD auf.

Aber nicht nur die Anzahl solcher Begebenheiten sondern auch die Tiefe des RR-Abfalls konnte reduziert werden.

Während bei der Standard-HD 3,4 Episoden mit RR Min < 80 mmHg und 1,8 Ereignisse mit RR Min < 70 mmHg beobachtet wurden, sank dieser Anteil auf 0,3 bzw. 0,06 unter FC geregelter UF + LF. Das entsprach einer Reduktion solcher schwerwiegender Kreislaufdepressionen um 91 % bzw. 97 %!

Dieses bedingt im Wesentlichen die bessere subjektive Verträglichkeit der FC geregelten Dialyse.

Mit der simultan zur UF geregelten Leitfähigkeitserhöhung sollen hypotoniegefährdete Patienten zusätzlich stabilisiert werden. Die Erhöhung der Dialysatnatriumkonzentration ist kein Dauerzustand und wird nur aktiviert, wenn die alleinige Ultrafiltrationsmodifikation den Blutdruck nicht ausreichend stabilisiert. Die

LF-Modifikation wird unabhängig vom Dialyseverlauf spätestens 60 Minuten vor HD-Ende terminiert, um einen unzureichenden Natriumentzug durch die Dialyse zu vermeiden. Bei stabilem Blutdruckverlauf bleibt die LF unverändert auf dem individuell festgelegten Basalwert.

Bei unseren Untersuchungen mit Fuzzy-Controller geregelter simultaner UF und LF-Regelung war in 57 % der Behandlungen eine alleinige UF-Regelung ohne Erhöhung der Natriumkonzentration im Dialysat ausreichend. Somit ist ein Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Nachteilen (16,46,82,95,142,152,155,156,173) einer fest vorgegebenen erhöhten Dialysatnatriumkonzentration während der Behandlung, „starren“ Natriumprofilen oder nicht feedback geregelten Dialysatsteuerungen nur bedingt möglich.

Während der HD wird der Blutdruck über zwei Mechanismen stabilisiert. Einerseits versucht der Körper das Plasmavolumen konstant zu halten und zum zweiten werden kardiovaskuläre Kompensationsmechanismen aktiviert. Differenzen in der Reagibilität zwischen den einzelnen Patienten werden als Hauptgrund für unterschiedliche Blutdruckverläufe an der HD angesehen. Die Plasmaauffüllrate scheint, wie schon unter 5.3 diskutiert, nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Die kardiovaskulären Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks bei einem Abfall des intravasalen Volumens bestehen in einer Erhöhung des Herzminutenvolumens und des totalen peripheren Widerstandes. Über „low pressure Barorezeptoren“ im Atrium des Herzens und den Pulmonalvenen wird ein Abfall des intravasalen Volumens perzeptiert. Das bei physiologischen Ruhebedingungen unter Einfluss dieser Rezeptoren inhibierte Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata reagiert darauf mit einem Anstieg des sympathotonen Outputs. Dieser führt am Herzen zu einer gesteigerten myokardialen Kontraktilität und Erhöhung der Herzfrequenz und im Splanchnikusbereich zu einem reduzierten Blutfluss (12,60).

Bedeutender für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks scheint aber nach tierexperimentellen und humanen Studien (59,133,166) der vaskuläre Tonus und somit der totale periphere Widerstand zu sein. Gerade bei Dialysepatienten mit oft eingeschränkter kardialer Reserve spielen diese Regulationsmechanismen eine herausragende Rolle.

So fand Baldamus et al. (7) bei Untersuchungen über sympathikotone und hämodynamische Veränderungen während der Hämodialyse gegenüber der Hämofiltration bei den gleichen Patienten zwar einen stärkeren Abfall des Cardiac Index bei HF gegenüber der HD aber einen signifikanten Anstieg des totalen peripheren Widerstandes bei der Hämofiltration, während er bei der Hämodialyse weitgehend unverändert blieb. Dieses bedingte aus Sicht der Autoren auch die bessere Blutdruckstabilität der Filtrationsverfahren.

Ein weiterer Mechanismus dürfte der sich erhöhende Venentonus mit Mobilisierung von dort „ruhenden“ Blutreserven und daraus resultierenden besseren Füllungsdrücken im Herzen sein, wie Koomann et al. nachwies (73).

Diese Daten wurden von anderen Arbeitsgruppen in ähnlicher Art und Weise bestätigt (19,20).

Der bedeutendste Faktor für die Unterschiede in der Kreislaufstabilität scheint in der Änderung der extrakorporalen Bluttemperatur zu liegen. So fanden Maggiore et al. (90) bei Hämofiltration eine Abkühlung des Blutes um 2 °C während es bei HD durch den Wärmetransfer aus dem Dialysat zu einer positiven Thermobilanz im Patienten kam. Dies führte zu einer venösen Vasodilatation mit der Folge eines Blutdruckabfalls.

Dieselbe Arbeitsgruppe fand in einer Multicenterstudie unter „isothermer“ Dialyse signifikant weniger Blutdruckabfälle als bei „thermoneutraler“ Dialyse (89). („isotherm“ bedeutete dabei, dass die Körpertemperatur des Patienten konstant gehalten wurde, „thermoneutral“ bedeutete, dass kein Energietransfer in den Patienten oder vice versa über das Dialysat stattfand).

Donauer et al. zeigten eine signifikante Reduktion hypotensiver Episoden bei Einsatz von online Hämodiafiltration (HDF) gegenüber Standard-HD. Hierbei kam es zu einer Kühlung des Blutes. Wenn man diesen Energietransfer auch bei einer Standard-HD durch kälteres Dialysat einstellte, waren auch hier weniger symptomatische Blutdruckabfälle zu beobachten. Somit ist die Kühlung des Blutes der Hauptgrund für den blutdruckstabilisierenden Effekt der HDF (42).

Die vorzuzählende Dialysattemperatur ist für jeden Patienten unterschiedlich und hängt von verschiedenen Faktoren wie Ausgangs-Körpertemperatur, Blutfluss, Umgebungstemperatur, Oberfläche des eingesetzten Dialysators, Länge der Blutschläuche u.a. ab.

5.7 Probleme und Nachteile der Fuzzy-Controller Regelung

Der einzige Nachteil unseres Systems ist derzeit die frequente Blutdruckmessung, die alle 5 Minuten über ein automatisches System erfolgt und von den Patienten gelegentlich als störend empfunden wird. Vor allem hypertensive Patienten klagen über den schmerzhaften Aufpumpdruck, der vom Gerät zur Erzielung einer validen Messung erzeugt wird.

Hier könnten weitere Entwicklungen – z.B. die Ermittlung von patientenindividuellen Leitkurven für charakteristische Blutdruckverläufe Verbesserungen ergeben. Durch Vergleich einer bestimmten Anzahl charakteristischer RR-Kurven bisheriger Dialysen könnte ein Verlauf für die aktuelle Behandlung prognostiziert und für die Therapiesteuerung genutzt werden. Das Messintervall ließe sich dadurch spreizen und Einzelmessungen einsparen. Erste Untersuchungen dazu sind vielversprechend. Durch rechnergestützte Auswertung von individuellen Blutdruckverläufen davorliegender Dialysebehandlungen können Leitkurven erstellt werden, die prospektive hypotensive Ereignisse für die folgenden 30 Minuten prognostizieren und dabei ca. 60 % der Blutdruckmessungen einsparen helfen. So könnte die Patientencompliance weiter verbessert werden (126).

Eine weitere Möglichkeit wäre der Einsatz anderer blutdruckmessender oder hämodynamische Veränderungen erfassender Systeme. Hier muss aber bedacht werden, dass sie bestimmte Kostengrenzen für Disposables nicht überschreiten sollten, um in der täglichen Routine einsetzbar zu sein.

6 Zusammenfassung

Blutdruckabfälle während der Hämodialyse stellen nach wie vor das Hauptproblem dieser Behandlung dar. Trotz verbesserter Behandlungsmodalitäten wird die Prävalenz solcher symptomatischer Episoden auch in der Zukunft aufgrund der demographischen Entwicklung mit der Zunahme immer älterer, multimorbider Patienten nicht abnehmen.

Im Zeitraum von 1994 bis 2002 wurden an der Universität Rostock in der Abteilung Nephrologie Untersuchungen zur Optimierung der Hämodialyse unter Einsatz eines selbst adaptierenden Fuzzy-Controller gesteuerten closed loop Regelsystems durchgeführt. Die wissenschaftliche Grundlage wurde an der Technischen Universität Dresden von Professor O. Röher erarbeitet (123).

Diese Steuerung unterscheidet sich von herkömmlichen Reglern insofern, dass nicht nur „scharfe“ Signale wie z.B. „schwarz“ oder „weiß“, „0“ oder „1“ verarbeitet werden können. Durch die Einbeziehung „unscharfen“ empirischen Wissens und von medizinischen Erfahrungen, die hier z.B. aus Verläufen momentaner Blutdruckwerte in Relation zum Blutdrucktrend über mehrere Messintervalle generiert werden, können Merkmalsbereiche wie *„kein – geringer – mäßiger – starker“* Blutdruckabfall definiert werden, die dann entsprechend angepasste Reaktionen ermöglichen: *„keine – geringe – mäßige oder starke“* Reaktion am Dialysegerät.

Praktisch werden durch den Einsatz der Fuzzy-Controller geregelten, Biofeedback kontrollierten Dialysebehandlungen physiologische Vorgänge nachempfunden. So versucht der Organismus durch vielfältige Kontroll- und Regelsysteme sein internes Milieu konstant zu halten. Zu diesen wichtigen, in engen Grenzen geregelten Größen ist auch der Blutdruck zu zählen. Deshalb wurde durch seine kontinuierliche Messung und der Berücksichtigung seiner kurz- und mittelfristigen Änderungen ein entscheidendes Stellglied zur Aufrechterhaltung dieses konstanten Milieus genutzt.

Der Arbeitsplatz bestand aus einem automatischen Blutdruckmessgerät der Marke Dinamap (Critikon, Norderstedt, Deutschland), einem über ein Datenkabel damit verbundenen PC mit der entsprechenden Fuzzy-Controller Software und einem weiteren, den „closed loop“ schließenden Datenkabel von diesem Gerät zu einem Hämodialysegerät Braun Dialog (B. Braun, Melsungen, Deutschland) mit entsprechender Ausstattung und/oder einem Infusiomaten (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland).

Die automatisch alle 5 Minuten gemessenen Blutdruckwerte wurden in der Inferenzmaschine des Fuzzy-Controllers ausgewertet. Ein vorher vom Nephrologen definierter „systolic low limit“ Level des Blutdrucks sollte dabei während der Behandlung nicht unterschritten werden. Fiel der RR während der Behandlung auf einen Wert $< 25\%$ oberhalb dieses Wertes, den so genannten „set point“ ab, wurde entsprechend der implementierten Fuzzy-Regeln ein entsprechendes Steuersignal an die Infusionspumpe und/oder die Dialysemaschine gesandt, die dann die Infusionsrate einer blutdruckstabilisierenden 20%igen Kochsalzlösung, die Leitfähigkeit des Dialysates, die UF-Rate an der Dialysemaschine oder Kombinationen solcher Maßnahmen veränderte. Das closed loop System hatte den Vorteil, dass die Infusions- und/oder Ultrafiltrationsrate und/oder Dialysat-Leitfähigkeit zeitnah an die aktuelle Blutdrucksituation angepasst werden konnte. Im Unterschied zu einem festprogrammierten Natrium- oder UF-Profil analysierte der Fuzzy-Controller online bis zu 48 verschiedene Blutdruckzustände und steuerte auf deren Grundlage die Infusionspumpe oder Dialysemaschine.

48 hypotoniegefährdete Patienten wurden im Verlauf der Jahre in über 1.000 einzelnen Hämodialysebehandlungen nach verschiedenen Vorgehensweisen behandelt, um dieses System unter klinischen Bedingungen zu prüfen und zu optimieren. Sie waren im Durchschnitt 64 Jahre alt und entsprachen damit fast genau dem Altersmedian von 65 Lebensjahren für prävalente Dialysepatienten in Deutschland, wie er im QuaSi-Niere-Bericht für 2004/2005 ausgewiesen ist. Der Diabetikeranteil lag bei 58,3 % und damit doppelt so hoch wie der Durchschnitt prävalenter deutscher Dialysepatienten von 27 % (48).

Dieses mag als weiterer indirekter Beweis dafür gelten, dass vor allem Diabetiker an der Dialyse zu kritischen symptomatischen Blutdruckabfällen neigen.

In einem ersten Schritt wurde ermittelt, welches Messintervall des Blutdrucks für die Erfassung hypotensiver Episoden geeignet ist. Bei 164 FC-Interventionen während 97 Behandlungen traten die RR-Abfälle in 62,8 % unterhalb eines in der Praxis verbreiteten Messintervalls von 30 Minuten auf. Immerhin rund 16 % der Akutereignisse entwickelten sich innerhalb von 10 Minuten – deshalb wurde das Messintervall für den Blutdruck auf 5 Minuten festgelegt.

Initial wurde anstelle der gängigen Dialysepraxis, einen Blutdruckabfall durch die Bolus-Gabe einer hyperosmolaren Lösung zu therapieren, eine Fuzzy-Controller

geregelte Infusion derselben eingesetzt. Die HD von 17 aus vorherigen Behandlungen als blutdruckinstabil bekannten Patienten wurden mit unregelmäßigen Behandlungen verglichen.

Durch den Einsatz der FC geregelten Infusion konnte eine signifikante Stabilisierung des Blutdrucks erreicht werden. Während bei konventioneller HD hypotensive Episoden in 26,2 % der Behandlungen vorkamen, sank ihr Anteil mit Fuzzy-Controller-Regelung auf 10,2 % ab. Dabei wurden im Durchschnitt 36,3 ml hyperosmolare Lösung infundiert. Anhand parallel durchgeführter Blutvolumenmessungen mittels Crit-Line (In-Line Diagnostics, MA, USA) oder IPEC 5000-1 (Staeb Medical, Augsburg, Deutschland) wurde eine Zunahme des Blutvolumens um durchschnittlich 3 % mit einer Wirkdauer von im Mittel 35 Minuten erreicht.

Neben der gesunkenen Anzahl hypotensiver Episoden kam die Blutdruckstabilisierung auch durch den Nachweis einer signifikanten Senkung systolischer RR-Schwankungen zum Ausdruck (7 mmHg für Fuzzy-Controller-Behandlungen versus 13 mmHg für Standard HD).

Da für die Blutdruckabfälle während der Dialyse die Änderung des Blutvolumens (BV) eine entscheidende Rolle spielt, wurde in einem nächsten Schritt untersucht, ob die Änderungen des BV dem Blutdruckabfall vorausgehen und damit ein günstigerer Messparameter für die Fuzzy-Controller-Regelung sein könnten. Es wurden 31 Behandlungen von 5 Patienten untersucht und parallel zum Blutdruckverlauf die prozentualen Änderungen des BV gegenüber dem Ausgangswert vor Behandlung bzw. gegenüber dem Wert des letzten 5 Minuten-Intervalls ermittelt. Regressionsanalysen zeigten keine konstante Korrelation zwischen Blutvolumenabfall und systolischem Blutdruck.

Während sich zum Zeitpunkt 60 gegenüber 30 Minuten vor dem Ereignis für RR bzw. BV keine signifikanten Unterschiede ergaben, differierte der Blutdruckabfall ab Zeitpunkt 30 Minuten vor dem Ereignis signifikant vom Blutvolumenabfall. Somit war die Messung der Änderung des Blutvolumens schlechter geeignet, da dieser Parameter keinen Verlaufstrend anzeigen konnte. Bei den weiteren Untersuchungen wurde er deshalb nicht als Messgröße für die Fuzzifizierung verwendet. Blutvolumenmessungen konnten nicht die frequenten RR-Messungen ersetzen. Ursächlich dürfte die differente Kinetik des BV-Verlaufes inter- aber auch

intraindividuell sein. Viele Faktoren und Störmöglichkeiten während der Behandlung beeinflussen dieses Meßsystem (31,56,79,88,129,135,146).

In einem nächsten Schritt wurde anstelle der Fuzzy-Controller geregelten 20%igen NaCl-Infusion die Ultrafiltration am Dialysegerät modifiziert. Dazu wurde die bereits erprobte Software für die Infusion genutzt. Unter Verwendung gleicher Input-Variablen zur Erfassung des aktuellen Blutdrucks, einer zusätzlichen Input-Variable für die Regeldomäne „UF“ und der Verwendung einer spezifischen Fuzzy-Regelbasis für die Output-Variable „UF-Rate“ wurde der Blutdruckverlauf bei verschiedenen maximalen UF-Raten (140-200 %) in Bezug auf die mittlere UF-Rate pro Stunde (= Gesamtentzug/Behandlungszeit) untersucht. Da bei hypotoniegefährdeten Patienten der systolische Blutdruck vor allem gegen Ende der Behandlung abfällt, wurden in der Option „Biofeedback geregelte Ultrafiltration“ erhöhte UF-Raten zu Beginn der Dialyse ermöglicht. So konnten später niedrigere Raten (durchschnittlich 35 % der sonst notwendigen UFR) am Dialysegerät eingestellt werden, was zu einer Entlastung des Blutkreislaufes führte. Dieses ließ sich auch anhand der Reduktion notwendiger Interventionen zum Dialyseende nachweisen.

Da bei fest programmierten UF-Profilen die maximale UF-Rate meist auf 130 % der mittleren UF-Rate begrenzt ist, wurden zunächst eigene klinische Erfahrungen zur Verträglichkeit höherer Raten gesammelt. In den folgenden Untersuchungen wurde der zulässige Maximalwert für die Fuzzy-Controller geregelte UF-Rate auf 200 % erhöht. Bei ständiger Blutdruckkontrolle (alle 5 Minuten) und adaptiver Regelung wurden diese Raten von den Dialysepatienten toleriert. Es wurden die HD-Behandlungen von $n = 17$ Patienten untersucht. Beim Vergleich des Blutdruckverlaufes während der Dialyse insbesondere unter Berücksichtigung deutlicher Blutdruckabfälle < 90 mmHg bei konstanter UF im Vergleich mit Fuzzy-Controller geregelter UF mit Maximalrate 200 % wurde folgendes deutlich:

- Ohne Regelung waren vor allem zum Dialyseende in der dritten und vierten Stunde vermehrt Blutdruckabfälle zu beobachten.
- Durch die FC-Regelung konnten Hypotonie-Episoden vor allem für diesen Zeitabschnitt reduziert werden [um 65,9 % für die dritte Stunde, bzw. um 90,8 % für die vierte (siehe Abbildung15)].

Im Folgenden wurde untersucht, ob sich eine Kombination aus FC geregelter UF und FC geregelter Infusion ergänzen kann, um eine weitere Verbesserung des Therapiesystems zu erreichen. Die alleinige UF-Regelung birgt nämlich die Gefahr,

durch häufige Reduktionen der eingestellten Ultrafiltrationsrate bei instabilem Blutdruck-Verlauf entweder das Gesamt-Ultrafiltrationsziel nicht zu erreichen oder Verlängerungen der Dialysezeit mit deren praktischen Problemen zu generieren.

Der Fuzzy-Controller wurde so programmiert, dass die Ultrafiltrationsregelung bei Blutdruckabfällen die primäre Regelungsoption des Systems war, da sie sich, wie bereits gezeigt als am wirksamsten hinsichtlich der RR-Stabilisierung erwiesen hatte und zum zweiten eine wiederholte Kochsalzzufuhr über die 20%ige NaCl-Infusion auf ein möglichst geringes Maß reduziert werden sollte.

War die alleinige UF-Regelung nicht ausreichend zur RR-Stabilisierung, wurde entsprechend der FC-Regelalgorithmen eine simultane Infusion gestartet.

Bei 84 nach diesem Schema durchgeführten HD kam es im Vergleich zur alleinigen UF-Regelung zu einer Abnahme von systolischen RR-Intervallen < 90 mmHg um 50 % in der dritten Dialysestunde bzw. 43 % in der vierten. Summiert über die gesamte Behandlung ergibt das eine 30%ige Abnahme von durchschnittlich 2,7 Episoden/HD auf 1,89 (siehe Abbildung 18).

So erscheint die simultane, Biofeedback-blutdruckgeführte FC-Regelung der Ultrafiltration und 20%igen NaCl-Infusion die effektivste Therapieoption für Patienten mit dialyseinduzierter Hypotonie zu sein (139).

Da die Dialysespüllösung durch die im Dialysegerät integrierte Technik über die Änderung der Leitfähigkeit in Ihrer Natriumzusammensetzung problemlos verändert werden kann, lag es nahe, direkt eine Fuzzy-Controller geregelte Änderung der Leitfähigkeit vorzunehmen.

Aufgrund der guten Membrangängigkeit der Natrium-Ionen sind gleiche Effekte wie bei der Infusion zu erwarten, die Mehrkosten für Infusionssysteme und -lösungen entfallen und der Arbeitsaufwand zur Vorbereitung derselben kann ebenfalls eingespart werden. Es wurde für die FC geregelte Leitfähigkeitsänderung derselbe adaptive Algorithmus wie für die 20%ige NaCl-Infusion verwandt. Es wurden drei Versuchsserien durchgeführt. Initial wurde untersucht, wie sich eine passagere Erhöhung der Dialysat-Leitfähigkeit auf das intra- und postdialytische Serumnatrium auswirkte und ob es zu Veränderungen der interdialytischen Gewichtszunahme kam. Gegenüber 40 Standard-HD unterschied sich das prä- und postdialytische Serumnatrium bei 24 modifizierten Behandlungen nicht signifikant voneinander (139 bzw. 137 mmol/l prä HD versus 140 bzw. 141 mmol/l post HD).

Auch das interdialytische Gewichtsverhalten blieb bei den von uns eingesetzten Modifikationen unbeeinflusst. Während die Patienten bei den 54 Standard HD um durchschnittlich 0,836 kg/d zunahmen, betrug der Anstieg bei den Behandlungen mit Modifikation der Leitfähigkeit durchschnittlich 0,832 kg/d.

Es wurden 32 HD durchgeführt, die bei einem Basiswert der Dialysat-Leitfähigkeit von 14,3 mS/cm begannen. Als Maximalwert für die Regelung wurde eine LF von 16,5 mS/cm und somit ein Variationsbereich von 2,2 mS/cm programmiert. Dieser entspricht näherungsweise einer Änderung der Natriumkonzentration des Dialysates von 143 mmol/l auf 165 mmol/l um 22.

Um eine überschießende Natriumzufuhr über das Dialysat zu vermeiden, wurde 60 Minuten vor Dialyseende die Fuzzy-Regelung für die Leitfähigkeit beendet und die Basis-LF des Dialysates von 14,3 mS/cm vorgegeben.

Eine unzureichende Entfernung von Natrium während der HD über einen längeren Zeitraum führt zu Komplikationen wie Flüssigkeitsüberladung durch erhöhtes Durstgefühl, Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie am Herzen. Deshalb sind konstant hohe Natriumkonzentrationen im Dialysat über einen längeren Zeitraum sicher ungünstig (16,46,74,94,152,156,159,173).

Die Erstellung korrekter Natriumbilanzen für Hämodialysepatienten ist aufgrund des Einflusses vieler äußerer und innerer Faktoren sehr schwierig (inkonstantes Nahrungs- und Trinkverhalten der Patienten, simultane Diffusions- und Ultrafiltrationsprozesse mit gegenläufigen Effekten bezüglich des Natriumtransfers, hohe Flussraten für Blut und Dialysat mit komplexen Problemen für die Berechnungen, der Einfluss von Plasmaproteinen usw.). Deshalb wurde darauf verzichtet und die potentiellen Effekte (Serum-Natrium nach Dialyse, interdialytisches Gewichtsverhalten) erfasst. Hier mussten keine Veränderungen registriert werden. Ursächlich war einerseits die nur *initial* erhöhte Dialysat-Natriumkonzentration, die zum Dialyseende wieder abgebaut wurde sowie der passagere Charakter der Regelung – der Fuzzy-Controller war so programmiert, dass bei tendenziellem Blutdruckabfall erst die Ultrafiltration reduziert und nur bei nicht ausreichender Stabilisierung des Blutdrucks die Leitfähigkeit erhöht wurde.

So kam es bei 43 % der mit simultaner Ultrafiltrationsmodifikation + Leitfähigkeitsänderung durchgeführten Behandlungen ausschließlich zu einer FC geregelten Ultrafiltration, da hiermit eine ausreichende Blutdruckstabilisierung

erreicht wurde. Nur in etwas mehr als der Hälfte der Therapien war eine zusätzliche passagere Leitfähigkeitserhöhung erforderlich.

Für die so durchgeführten Dialysen ergab sich in der ersten bis dritten Behandlungsstunde gegenüber allen anderen Methoden die geringste Anzahl von Blutdruckabfällen. Im Vergleich zur Standarddialyse wurde deren Häufigkeit von durchschnittlich 9,5 Ereignissen/HD auf 1,4 Ereignisse/HD reduziert. (siehe Abbildung 22)

Das heißt, es traten nur ca. 15 % hypotensiver Episoden gegenüber einer Standard-HD auf.

Aber nicht nur die Anzahl solcher Begebenheiten sondern auch die Tiefe des RR-Abfalls konnte gesenkt werden. Während bei der Standard-HD durchschnittlich 3,4 Episoden mit RR Min < 80 mmHg und 1,8 Ereignisse mit RR Min < 70 mmHg beobachtet wurden, sank dieser Anteil auf 0,3 bzw. 0,06 unter FC geregelter UF+LF.

Dieses entsprach einer Reduktion solcher schwerwiegender Kreislaufdepressionen um 91 % bzw. 97 %.

Durch die Fuzzy-Controller Regelung wird die Hämodialysebehandlung für die Patienten verträglicher und ihr Wohlbefinden gesteigert. Physiologische Funktionen des Kreislaufes werden partiell reproduziert, indem kontinuierlich der letztlich entscheidende Parameter Blutdruck gemessen und durch einen geschlossenen Regelkreislauf in einem stabilen Gleichgewicht gehalten wird.

Die Anzahl kritischer Blutdruckabfälle als häufigste Akutkomplikation während der Hämodialysebehandlung kann durch eine Biofeedback kontrollierte, Fuzzy-Controller geregelte Therapie reduziert werden.

Der Dialysekomfort und die Behandlungssicherheit erhöhen sich für die Patienten, Ärzte und Pflegepersonal werden durch intelligente Anpassung der Ultrafiltration, automatisches Patientenmonitoring, zeit- und ressourcenschonende Modalitäten in ihrer Therapieführung unterstützt.

Klinische Forschung zum Einsatz von Fuzzy-Logik in der Dialyse findet hier ihre Anwendung in einem marktfähigen Dialysegerät.

Das Dialysegerät Dialog BioLogic-RR[®] (B. Braun, Melsungen, Deutschland) ist ein Entwicklungsprodukt der Ergebnisse und Erkenntnisse, die aus den vorgestellten Untersuchungen gewonnen werden konnten.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Einsatz von "Fuzzy Logic" für die Blutdruck-Stabilisierung während der Hämodialyse. *28 Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie*. 1995;23.-26.September 1995, Jena, Deutschland.
- (2) Introduction to the Fuzzy Logic course. *www.fll.uni-linz.ac.at*. 2004.
- (3) Acchiardo SR, Hayden AJ. Is Na⁺ modeling necessary in high flux dialysis? *ASAIO Trans*. 1991;37(3):M135-M137.
- (4) Akcahuseyin E, Nette RW, Vincent HH et al. Simulation study of the intercompartmental fluid shifts during hemodialysis. *ASAIO J*. 2000;46(1):81-94.
- (5) Arieff AI, Lazarowitz VC, Guisado R. Experimental dialysis disequilibrium syndrome: prevention with glycerol. *Kidney Int*. 1978;14(3):270-278.
- (6) Asaba H, Bergstrom J, Furst P et al. Sequential ultrafiltration and diffusion as alternative to conventional hemodialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum*. 1976;6:129-135.
- (7) Baldamus CA, Ernst W, Frei U, Koch KM. Sympathetic and hemodynamic response to volume removal during different forms of renal replacement therapy. *Nephron*. 1982;31(4):324-332.
- (8) Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(12):2577-2584.
- (9) Barth C, Boer W, Garzoni D et al. Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: is there a critical relative blood volume? *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(7):1353-1360.
- (10) Basile C, Giordano R, Vernaglion L et al. Efficacy and safety of haemodialysis treatment with the Hemocontrol biofeedback system: a prospective medium-term study. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2):328-334.
- (11) Beige J, Sone J, Sharma AM et al. Computational analysis of blood volume curves and risk of intradialytic morbid events in hemodialysis. *Kidney Int*. 2000;58(4):1805-1809.
- (12) Berdeaux A, Duranteau J, Pussard E et al. Baroreflex control of regional vascular resistances during simulated orthostatism. *Kidney Int Suppl*. 1992;37:S29-S33.
- (13) Bertinsson GI. The conductivity of dialysis fluid. *EDTNA ERCA J*. 2005;31(1):31-34.

- (14) Bijaphala S, Bell AJ, Bennett CA et al. Comparison of high and low sodium bicarbonate and acetate dialysis in stable chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1985;23(4):179-183.
- (15) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):2208-2218.
- (16) Boquin E, Parnell S, Grondin G et al. Crossover study of the effects of different dialysate sodium concentrations in large surface area, short-term dialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum.* 1977;7:48-52.
- (17) Borgstrom P, Bruttig SP, Lindbom L et al. Microvascular responses in rabbit skeletal muscle after fixed volume hemorrhage. *Am J Physiol.* 1990;259(1 Pt 2):H190-H196.
- (18) Bosch J, Ponti R, Glabman S, Lauer A. Sodium fluxes during hemodialysis. *Nephron.* 1987;45(2):86-92.
- (19) Bradley JR, Evans DB, Cowley AJ. Comparison of vascular tone during combined haemodialysis with ultrafiltration and during ultrafiltration followed by haemodialysis: a possible mechanism for dialysis hypotension. *BMJ.* 1990;300(6735):1312.
- (20) Bradley JR, Evans DB, Gore SM, Cowley AJ. Is dialysis hypotension caused by an abnormality of venous tone? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6637):1634-1637.
- (21) Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW et al. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation.* 1969;39(1):48-54.
- (22) Burnier M, Bochud M, Maillard M. Proximal tubular function and salt sensitivity. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8(1):8-15.
- (23) Campese VM, Romoff MS, Levitan D et al. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 1981;20(2):246-253.
- (24) Cannon WB. The wisdom of the body. New York: Norton, 1932.
- (25) Cavalcanti S, Ciandrini A, Severi S et al. Model-based study of the effects of the hemodialysis technique on the compensatory response to hypovolemia. *Kidney Int.* 2004;65(4):1499-1510.
- (26) Cavalcanti S, Severi S, Chiari L et al. Autonomic nervous function during haemodialysis assessed by spectral analysis of heart-rate variability. *Clin Sci (Lond).* 1997;92(4):351-359.
- (27) Chesterton LJ, McIntyre CW. The assessment of baroreflex sensitivity in patients with chronic kidney disease: implications for vasomotor instability. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14(6):586-591.
- (28) Coli L, Bonomini M, La Manna G et al. Clinical use of profiled hemodialysis. *Artif Organs.* 1998;22(9):724-730.

- (29) Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Jost CM et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest.* 1992;90(5):1657-1665.
- (30) Cybulsky AV, Matni A, Hollomby DJ. Effects of high sodium dialysate during maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1985;41(1):57-61.
- (31) Dasselaar JJ, Huisman RM, de Jong PE, Franssen CF. Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(10):2043-2049.
- (32) Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int.* 1991;39(2):233-246.
- (33) Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4 Suppl 4):S11-S17.
- (34) Daugirdas JT, Ing TS, Chen WT. Feedback regulation of ultrafiltration rate during hemodialysis. *Artif Organs.* 1980;4(2):130-131.
- (35) de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66(3):1232-1238.
- (36) de Vries PM, Olthof CG, Solf A et al. Fluid balance during haemodialysis and haemofiltration: the effect of dialysate sodium and a variable ultrafiltration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(4):257-263.
- (37) DeSanto NG, Bisaccia C, Cirillo M et al. A contribution to the history of common salt. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S127-S134.
- (38) Di Leo R, Vita G, Messina C, Savica V. Autonomic function in elderly uremics studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int.* 2005;67(4):1521-1525.
- (39) Dominic SC, Ramachandran S, Somiah S et al. Quenching the thirst in dialysis patients. *Nephron.* 1996;73(4):597-600.
- (40) Donauer J. Hemodialysis-induced hypotension: impact of technologic advances. *Semin Dial.* 2004;17(5):333-335.
- (41) Donauer J, Kolblin D, Bek M et al. Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):115-123.
- (42) Donauer J, Schweiger C, Rumberger B et al. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(8):1616-1622.
- (43) Enzmann G, Bianco F, Paolini F et al. Continuous monitoring of blood volume and plasma refilling during hemodialysis. A phenomenological analysis. *Contrib Nephrol.* 1994;106:94-98.

- (44) Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron*. 1975;15(6):424-429.
- (45) Flanigan MJ. Role of sodium in hemodialysis. *Kidney Int Suppl*. 2000;76:S72-S78.
- (46) Flanigan MJ, Khairullah QT, Lim VS. Dialysate sodium delivery can alter chronic blood pressure management. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(3):383-391.
- (47) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(12 Suppl):S16-S23.
- (48) FRei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. *QuaSi-Niere Jahresbericht 2004/2005, Berlin, Deutschland*. 2005.
- (49) FRei U S-HH. QUASI-Niere Bericht 2002. *QUASI-Niere*. 2004.
- (50) Garcia-Perez A, Burg MB. Renal medullary organic osmolytes. *Physiol Rev*. 1991;71(4):1081-1115.
- (51) Gazitua S, Scott JB, Chou CC, Haddy FJ. Effect of osmolarity on canine renal vascular resistance. *Am J Physiol*. 1969;217(4):1216-1223.
- (52) Gotch FA, Lam MA, Prowitt M, Keen M. Preliminary clinical results with sodium-volume modeling of hemodialysis therapy. *Proc Clin Dial Transplant Forum*. 1980;10:12-17.
- (53) Hampl H, Berweck S, Ludat K et al. How can hemodialysis-associated hypotension and dialysis-induced symptoms be explained and controlled--particularly in diabetic and arteriosclerotic patients? *Clin Nephrol*. 2000;53(1 Suppl):S69-S79.
- (54) Heidbreder E, Schafferhans K, Heidland A. Disturbances of peripheral and autonomic nervous system in chronic renal failure: effects of hemodialysis and transplantation. *Clin Nephrol*. 1985;23(5):222-228.
- (55) Henderson LW. Hemodynamic instability during different forms of dialysis therapy: do we really know why? *Blood Purif*. 1996;14(6):395-404.
- (56) Hendrikus W, van Kuijk M, Leunissen KM. Hemodynamic stability during different forms of dialysis therapy: a pathogenetic analysis. *Blood Purif*. 1996;14(6):405-420.
- (57) Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int*. 1986;30(4):605-612.
- (58) Henrich WL, Woodard TD, McPhaul JJ, Jr. The chronic efficacy and safety of high sodium dialysate: double-blind, crossover study. *Am J Kidney Dis*. 1982;2(3):349-353.
- (59) Hintze TH, Vatner SF. Cardiac dynamics during hemorrhage. Relative unimportance of adrenergic inotropic responses. *Circ Res*. 1982;50(5):705-713.

- (60) Hirsch AT, Levenson DJ, Cutler SS et al. Regional vascular responses to prolonged lower body negative pressure in normal subjects. *Am J Physiol.* 1989;257(1 Pt 2):H219-H225.
- (61) Hollenberg NK. The influence of dietary sodium on blood pressure. *J Am Coll Nutr.* 2006;25(3 Suppl):240S-246S.
- (62) Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K et al. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997;51(4):1212-1217.
- (63) Iselin H, Tsinalis D, Brunner FP. Sodium balance-neutral sodium profiling does not improve dialysis tolerance. *Swiss Med Wkly.* 2001;131(43-44):635-639.
- (64) Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T et al. Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):859-865.
- (65) Jain SR, Smith L, Brewer ED, Goldstein SL. Non-invasive intravascular monitoring in the pediatric hemodialysis population. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(1):15-18.
- (66) Jindal K, Chan CT, Deziel C et al. Management of Blood Pressure in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(Chapter 2):1-27.
- (67) Johner C, Chamney PW, Schneditz D, Kramer M. Evaluation of an ultrasonic blood volume monitor. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(8):2098-2103.
- (68) Jono S. Vascular calcification and phosphate metabolism. *Clin Calcium.* 2002;12(8):1067-1072.
- (69) Jono S, McKee MD, Murry CE et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87(7):E10-E17.
- (70) Kien ND, Kramer GC. Cardiac performance following hypertonic saline. *Braz J Med Biol Res.* 1989;22(2):245-248.
- (71) Kinet JP, Soyeur D, Balland N et al. Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int.* 1982;21(6):868-876.
- (72) Koch-Weser J. Influence of osmolarity of perfusate on contractility of mammalian myocardium. *Am J Physiol.* 1963;204:957-962.
- (73) Kooman JP, Gladziwa U, Bocker G et al. Role of the venous system in hemodynamics during ultrafiltration and bicarbonate dialysis. *Kidney Int.* 1992;42(3):718-726.
- (74) Kooman JP, van der SF, Leunissen K, Locatelli F. Sodium balance in hemodialysis therapy. *Semin Dial.* 2003;16(5):351-355.

- (75) Koomans HA, Geers AB, Mees EJ. Plasma volume recovery after ultrafiltration in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1984;26(6):848-854.
- (76) Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery.* 1986;100(2):239-247.
- (77) Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res.* 1990;49(6):493-503.
- (78) Kreimeier U, Messmer K. [Use of hypertonic NaCl solutions in primary volume therapy]. *Zentralbl Chir.* 1992;117(10):532-539.
- (79) Krepel HP, Nette RW, Akcahuseyin E et al. Variability of relative blood volume during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(5):673-679.
- (80) Kuhlmann MK, Zhu F, Seibert E, Levin NW. Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14(6):543-549.
- (81) Kyriazis J, Kalogeropoulou K, Bilirakis L et al. Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int.* 2004;66(3):1221-1231.
- (82) Lauer A, Belledonne M, Saccaggi A et al. Sodium fluxes during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983;29:684-687.
- (83) Levin A, Goldstein MB. The benefits and side effects of ramped hypertonic sodium dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(2):242-246.
- (84) Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B et al. Haemodialysis with on-line monitoring equipment: tools or toys? *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(1):22-33.
- (85) Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Relevance of the conductivity kinetic model in the control of sodium pool. *Kidney Int Suppl.* 2000;76:S89-S95.
- (86) Locatelli F, Pedrini L, Ponti R et al. Long-term haemodialysis treatment with sodium removal by convection. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1981;18:146-152.
- (87) London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1731-1740.
- (88) Maeda K, Morita H, Shinzato T et al. Role of hypovolemia in dialysis-induced hypotension. *Artif Organs.* 1988;12(2):116-121.
- (89) Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):280-290.

- (90) Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C et al. Influence of blood temperature on vascular stability during hemodialysis and isolated ultrafiltration. *Int J Artif Organs*. 1985;8(4):175-178.
- (91) Man NK, Di Giulio S, Zingraff J et al. The role of sodium in the prevention of vascular instability during haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1981;18:255-265.
- (92) Man NK, Fournier G, Thireau P et al. Effect of bicarbonate-containing dialysate on chronic hemodialysis patients: a comparative study. *Artif Organs*. 1982;6(4):421-428.
- (93) Mann H, Stiller S, Gürich G. EEG-Studien zur Pathogenese des Dysäquilibriumssyndroms. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Jahrgang 13*. 2004;186-190.
- (94) Mann H, Stiller S. Sodium modeling. *Kidney Int Suppl*. 2000;76:S79-S88.
- (95) Mann H, Stiller S, Schallenberg U, Thommes A. Optimizing dialysis by variation of ultrafiltration rate and sodium concentration controlled by continuous measurement of circulating blood volume. *Contrib Nephrol*. 1989;74:182-190.
- (96) Mann H, Stiller S, Schallenberg U, Thommes A. Optimizing dialysis by variation of ultrafiltration rate and sodium concentration controlled by continuous measurement of circulating blood volume. *Contrib Nephrol*. 1989;74:182-190.
- (97) Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol*. 1988;255(3 Pt 2):H629-H637.
- (98) Mercadal L, Ridel C, Petitclerc T. Ionic dialysance: principle and review of its clinical relevance for quantification of hemodialysis efficiency. *Hemodial Int*. 2005;9(2):111-119.
- (99) Messmer K, Kreimeier U. Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation*. 1989;18 Suppl:S51-S61.
- (100) Moe SM, Duan D, Doehle BP et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int*. 2003;63(3):1003-1011.
- (101) Movilli E, Camerini C, Viola BF et al. Blood volume changes during three different profiles of dialysate sodium variation with similar intradialytic sodium balances in chronic hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(1):58-63.
- (102) Movilli E, Camerini C, Zein H et al. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(4):541-547.

- (103) Moylan RD, Westfall TC. Effect of adenosine on adrenergic neurotransmission in the superfused rat portal vein. *Blood Vessels*. 1979;16(6):302-310.
- (104) Nakayama S, Sibley L, Gunther RA et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1984;13(2):149-159.
- (105) Nordio M, Giove S, Lorenzi S et al. A new approach to blood pressure and blood volume modulation during hemodialysis: an adaptive fuzzy control module. *Int J Artif Organs*. 1995;18(9):513-517.
- (106) Okada K, Takahashi S, Nagura Y, Hatano M. Combined therapy with glycerol and 10% NaCl for preventing dialysis-induced hypotension. *Nephron*. 1992;60(2):238-239.
- (107) Oliver A, Wright M, Matson A et al. Low sodium haemodialysis reduces interdialytic fluid consumption but paradoxically increases post-dialysis thirst. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2883-2885.
- (108) Oliver MJ, Edwards LJ, Churchill DN. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(1):151-156.
- (109) Orofino L, Marcen R, Quereda C et al. Epidemiology of symptomatic hypotension in hemodialysis: is cool dialysate beneficial for all patients? *Am J Nephrol*. 1990;10(3):177-180.
- (110) Panzetta G, Bianco F, Ianche M et al. Validation of a simple method for assessing sodium intake in dialysis patients. *Blood Purif*. 2001;19(1):15-20.
- (111) Paolini F, Mancini E, Bosetto A, Santoro A. Hemoscan: a dialysis machine-integrated blood volume monitor. *Int J Artif Organs*. 1995;18(9):487-494.
- (112) Pelosi G, Emdin M, Carpeggiani C et al. Impaired sympathetic response before intradialytic hypotension: a study based on spectral analysis of heart rate and pressure variability. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(1):23-31.
- (113) Petitclerc T, Trombert JC, Coevoet B, Jacobs C. Electrolyte modelling: sodium. Is dialysate sodium profiling actually useful? *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 2:35-38.
- (114) Plinius. *Naturalis Historia XXXI*:102. 100.
- (115) Port FK, Johnson WJ, Klass DW. Prevention of dialysis disequilibrium syndrome by use of high sodium concentration in the dialysate. *Kidney Int*. 1973;3(5):327-333.
- (116) Quellhorst E, Schuenemann B, Hildebrand U, Falda Z. Response of the vascular system to different modifications of haemofiltration and haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1980;17:197-204.

- (117) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):695-701.
- (118) Redaelli B, Sforzini S, Bonoldi G et al. Hemodialysis with "adequate" sodium concentration in dialysate. *Int J Artif Organs.* 1979;2(3):133-140.
- (119) Reddan DN, Szczech LA, Hasselblad V et al. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2162-2169.
- (120) Reinhardt B. *Natrium- und UF-Profile in der Dialyse, Art Nr 7305391/2 D Fresenius Medical Care.* 2004;(Art Nr 7305391/2 D).
- (121) Rensing L. *Biologische Rhythmen und Regulation.* Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1973.
- (122) Roeher O, Schmidt R, Korth S. Fuzzy-Controlled Drug Infusion During Extracorporeal Blood Purification. *Third European Congress on Intelligent Techniques and Soft Computing, Proc EUFIT 28 08 -31 08 1995, Aachen.* 1995.
- (123) Röher O. Application of Fuzzy-Logic to Medical Decision Support Systems. *1st Europ Conf Biomed Eng Nice, Proc.* 1991;238-239.
- (124) Röher O. Biofeedback geregelte Ultrafiltration. *Erprobungsbericht Dresden:(persönliche Mitteilung).* 1998.
- (125) Röher O. Simultane Fuzzy-Regelung der Ultrafiltration und der Dialysat-Leitfähigkeit während der Hämodialyse. *wissenschaftlich-technische Studie, Dresden:(persönliche Mitteilung).* 2002.
- (126) Röher O, Hickstein H, Korth S et al. Prediction Of Hypotensive Events By Memory- Based Blood Pressure Evaluation During Hemodialysis. *ASN's 39th Annual Renal Week Meeting, 14 11 -19 11 2006, San Diego, California, USA.* 2006.
- (127) Ronco C, Fabris A, Feriani M et al. Technical and clinical evaluation of a new system for ultrafiltration control during hemodialysis. *ASAIO Trans.* 1988;34(3):613-616.
- (128) Rosa AA, Shideman J, McHugh R et al. The importance of osmolality fall and ultrafiltration rate on hemodialysis side effects. Influence of intravenous mannitol. *Nephron.* 1981;27(3):134-141.
- (129) Rouby JJ, Rottembourg J, Durande JP et al. Importance of the plasma refilling rate in the genesis of hypovolaemic hypotension during regular dialysis and controlled sequential ultrafiltration-haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1978;15:239-244.
- (130) Rubinger D, Revis N, Pollak A et al. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(8):2053-2060.

- (131) Sadowski RH, Allred EN, Jabs K. Sodium modeling ameliorates intradialytic and interdialytic symptoms in young hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4(5):1192-1198.
- (132) Sancipriano GP, Negro A, Amateis C et al. Optimizing sodium balance in hemodialysis. *Blood Purif*. 1996;14(2):115-127.
- (133) Sander-Jensen K, Mehlsen J, Stadeager C et al. Increase in vagal activity during hypotensive lower-body negative pressure in humans. *Am J Physiol*. 1988;255(1 Pt 2):R149-R156.
- (134) Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand CM. Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(5):669-677.
- (135) Santoro A, Mancini E, Basile C et al. Blood volume controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int*. 2002;62(3):1034-1045.
- (136) Santoro A, Mancini E, Paolini F et al. Blood volume regulation during hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):739-748.
- (137) Santoro A, Mancini E, Paolini F et al. Automatic control of blood volume trends during hemodialysis. *ASAIO J*. 1994;40(3):M419-M422.
- (138) Schmidt R, Röher O, Hickstein H, Korth S. Benefits of Fuzzy-Controlled Infusion and Ultrafiltration on Hemodialysis Patients. *XXXVI Congress of the ERA-EDTA European Renal Association, Madrid, Spain*. 1999.
- (139) Schmidt R, Röher O, Hickstein H, Korth S. Blood-Pressure-Guided Biofeedback Control of Ultrafiltration during Hemodialysis. *XXXV Congress of the ERA-EDTA European Renal Association, 6 -9 June 1998, Rimini, Italy*. 1998.
- (140) Schmidt R, Röher O, Hickstein H, Korth S. Simultaneous Biofeedback Control of Dialysate Sodium and Ultrafiltration during Hemodialysis on Hypotension-Prone Patients. *XXXVII Congress of the ERA-EDTA European Renal Association, Nice, France, September 17-20*. 2000.
- (141) Schmidt R, Röher O, Hickstein H, Korth S. Blood Pressure Guided Profiling of Ultrafiltration during Hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2001;12 (3):337-344.
- (142) Schmidt R. Untersuchungen zur Senkung der Frequenz akuter Komplikationen bei der Hämodialyse. *Z Klin Med*. 1986;41(7):547-549.
- (143) Schmidt R, Roeher O, Hickstein H, Korth S. Prevention of haemodialysis-induced hypotension by biofeedback control of ultrafiltration and infusion. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(3):595-603.
- (144) Schneditz D, Roob J, Oswald M et al. Nature and rate of vascular refilling during hemodialysis and ultrafiltration. *Kidney Int*. 1992;42(6):1425-1433.

- (145) Schreiber MJ, Jr. Clinical case-based approach to understanding intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4 Suppl 4):S37-S47.
- (146) Schroeder KL, Sallustio JE, Ross EA. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(3):652-656.
- (147) Shimizu AG, Taylor DW, Sackett DL et al. Reducing patient morbidity from high-efficiency hemodialysis: a double-blind crossover trial. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983;29:666-668.
- (148) Shinzato T, Miwa M, Nakai S et al. Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(12):1987-1994.
- (149) Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66(3):1212-1220.
- (150) Sklar A, Newman N, Scott R et al. Identification of factors responsible for postdialysis fatigue. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):464-470.
- (151) Sklar AH, Riesenbergs LA, Silber AK et al. Postdialysis fatigue. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(5):732-736.
- (152) Skroeder NR, Jacobson SH, Lins LE, Kjellstrand CM. Acute symptoms during and between hemodialysis: the relative role of speed, duration, and biocompatibility of dialysis. *Artif Organs.* 1994;18(12):880-887.
- (153) Smith H.W. From fish to philosopher. The story of our internal environment. Boston: Little Brown, 1953.
- (154) Smith GJ, Kramer GC, Perron P et al. A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res.* 1985;39(6):517-528.
- (155) Song JH, Lee SW, Suh CK, Kim MJ. Time-averaged concentration of dialysate sodium relates with sodium load and interdialytic weight gain during sodium-profiling hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):291-301.
- (156) Song JH, Park GH, Lee SY et al. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):237-246.
- (157) Steuer RR, Leypoldt JK, Cheung AK et al. Hematocrit as an indicator of blood volume and a predictor of intradialytic morbid events. *ASAIO J.* 1994;40(3):M691-M696.
- (158) Steuer RR, Leypoldt JK, Cheung AK et al. Reducing symptoms during hemodialysis by continuously monitoring the hematocrit. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(4):525-532.
- (159) Stiller S, Bonnie-Schorn E, Grassmann A et al. A critical review of sodium profiling for hemodialysis. *Semin Dial.* 2001;14(5):337-347.

- (160) Stragier A. The conductivity of dialysis fluid. *EDTNA ERCA J.* 2005;31(2):118-119.
- (161) Takahashi H, Matsuo S, Toriyama T et al. Autonomic dysfunction in hemodialysis patients with persistent hypotension. *Nephron.* 1996;72(3):418-423.
- (162) Tekkanat KK, Port FK, Schmaltz S et al. Excessive ATP degradation during hemodialysis against sodium acetate. *J Lab Clin Med.* 1988;112(6):686-693.
- (163) Tisler A, Akocsi K, Borbas B et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(12):2601-2605.
- (164) Tisler A, Akocsi K, Harshegyi I et al. Comparison of dialysis and clinical characteristics of patients with frequent and occasional hemodialysis-associated hypotension. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(2):97-102.
- (165) Ursino M, Coli L, La Manna G et al. A simple mathematical model of intradialytic sodium kinetics: "in vivo" validation during hemodialysis with constant or variable sodium. *Int J Artif Organs.* 1996;19(7):393-403.
- (166) Ushioda E, Nuwayhid B, Kleinman G et al. The contribution of the beta-adrenergic system to the cardiovascular response to hypovolemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(4):423-429.
- (167) van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):125-131.
- (168) Van Stone JC, Bauer J, Carey J. The effect of dialysate sodium concentration on body fluid distribution during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1980;26:383-386.
- (169) Van Stone JC, Bauer J, Carey J. The effect of dialysate sodium concentration on body fluid compartment volume, plasma renin activity and plasma aldosterone concentration in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1982;2(1):58-64.
- (170) Wehle B, Asaba H, Castenfors J et al. The influence of dialysis fluid composition on the blood pressure response during dialysis. *Clin Nephrol.* 1978;10(2):62-66.
- (171) Wildenthal K, Mierzwiak DS, Mitchell JH. Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *Am J Physiol.* 1969;216(4):898-904.
- (172) Wildenthal K, Skelton CL, Coleman HN, III. Cardiac muscle mechanics in hyperosmotic solutions. *Am J Physiol.* 1969;217(1):302-306.
- (173) Wilkinson R, Barber SG, Robson V. Cramps, thirst and hypertension in hemodialysis patients -- the influence of dialyzate sodium concentration. *Clin Nephrol.* 1977;7(3):101-105.

- (174) Woolliscroft JO, Fox IH. Increased body fluid purine levels during hypotensive events. Evidence for ATP degradation. *Am J Med.* 1986;81(3):472-478.
- (175) Yanai M, Kihara K, Yamada A et al. A newly developed on-line monitoring system for the determination of serum electrolytes and urea during hemodialysis. *Artif Organs.* 1998;22(12):1010-1013.
- (176) Yu AW, Nawab ZM, Barnes WE et al. Splanchnic erythrocyte content decreases during hemodialysis: a new compensatory mechanism for hypovolemia. *Kidney Int.* 1997;51(6):1986-1990.
- (177) Zager PG, Nikolic J, Brown RH et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int.* 1998;54(2):561-569.

Anhang

Erklärung

Danksagung

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Diese Schrift wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, im Dezember 2006

Dr. med. Heiko Hickstein

Danksagung

Diese Arbeit entstand während mehrerer Jahre wissenschaftlicher Arbeit in der Dialyseabteilung der Klinik für Innere Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. R. Schmidt. Die Planung, Durchführung und Auswertung der Ergebnisse sowie die Anfertigung dieser Habilitationsschrift wäre ohne die Hilfe und Mitwirkung verschiedener Personen nicht möglich gewesen. Ihnen gilt auch auf diesem Wege mein herzlichster Dank:

– Herr Professor Reinhard Schmidt

Er gab mir die Anregung, dieses Thema zu bearbeiten, unterstützte mich nach Kräften bei der Realisierung und der Überwindung mancher „Durststrecken“.

– Herr Professor Ottfried Röher

Als geistiger Vater der Fuzzy-Controller geregelten Hämodialyse trug er maßgeblich zum Erfolg unseres Projektes bei. Imposant sein Organisationsvermögen – Anfragen zu Versuchsergebnissen und Daten, die manchmal schon vor 10 Jahren erhoben wurden, fanden sich bei ihm immer an und wurden rasch zur Verfügung gestellt.

– Herr Dr. Sebastian Koball

Jeder klinisch tätige Kollege weiß wie wichtig es ist, jemanden zu haben, der einem „den Rücken freihält“. Anfallende tägliche Aufgaben hat Sebastian fleißig und kompetent erledigt und mir darüber hinaus über so manche „Computer-Hürde“ hinweg geholfen.

– Freunde und Kollegen: Drs. Korten, Gliesche, Freytag, Keipke, Stange, Mitzner A., Mitzner S., Führer, Fähnrich und viele andere

Die gemeinsame tägliche Arbeit erzeugt bewusst oder unbewusst neue Ideen und Lösungsansätze für auftretende Probleme. Die Ergebnisse dieser Zusammenarbeit sind auf die ein- oder andere Weise in das Projekt eingeflossen.

– Ohne die Hilfe der Schwestern und Pfleger der Dialyseabteilung und ihre Unterstützung bei der Versuchsdurchführung und Datenerhebung wäre diese Arbeit auch nicht entstanden. Vielen Dank dafür!

– Mein besonderer Dank gilt meiner Familie mit Eltern, Schwiegereltern, Bettina und den Kindern für geduldiges Rezensieren und die Zeit, die ihr mich immer wieder vermissen musstet.

